



**ANA ISABEL
FERREIRA FRANCO
VICENTE**

**SÍNTESE DE AZACALIXARENOS PARA O
RECONHECIMENTO MOLECULAR DE ANIÕES**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Doutor Vítor Manuel Sousa Félix, Professor Associado com “Agregação” do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e da Doutora Cristina Maria Martins Moiteiro, Investigadora Auxiliar do Departamento de Química e Bioquímica da Universidade de Lisboa

o júri

Presidente

Prof. Doutor Luís Filipe Pinheiro de Castro
professor catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva
professor catedrático da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Maria Teresa Barros Silva
professora associada com agregação da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa

Prof. Doutor Vitor Manuel Sousa Félix
professor associado com agregação da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Susana Maria Marinho de Bastos Pina dos Santos
professora auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade do Lisboa

Doutora Cristina Maria Martins Moiteiro
investigadora auxiliar da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

agradecimentos

Agradeço aos meus orientadores, Prof. Vítor Félix e Dra. Cristina Moiteiro, pela oportunidade de trabalhar com eles e por todo o contributo científico que me prestaram.

O trabalho apresentado nesta dissertação foi financiado pela FCT (Fundação para a Ciência e a Tecnologia) através dos projectos PTDC/QUI/68582/2006 e PTDC/QUI-QUI/101022/2008 no âmbito dos programas QREN e COMPETE com fundos comunitários (FEDER) e fundos nacionais. Agradeço também a minha bolsa de doutoramento SFRH/BD/32487/2006.

À Prof^a. Rita Delgado agradeço a disponibilidade e aprendizagem científica. Agradeço a ajuda dos meus colegas do ITQB, Pedro, Luís, e em especial à Ana, André, Nuno e Catarina agradeço a amizade e os bons momentos de confraternização.

À Dra. Paula Brandão agradeço as análises de raios X.

À Dra. Alexandra Esteves pela disponibilidade, ao investigador Luís Ramalho pela ajuda na interpretação dos espectros de massa, à Engenheira Ana Isabel Rodrigues pelo contributo prestado na realização dos espectros de RMN e a todos os restantes colegas do extinto INETI agradeço toda a colaboração e simpatia.

Agradeço à Prof^a. Maria José Brito pela resolução das dúvidas de RMN e à Prof^a. Amélia Pilar pela elucidação das regras da IUPAC e por todo o incentivo. Agradeço também à Prof^a. Maria José Calhorda por nos ter acolhido no grupo e pela disponibilidade que sempre demonstrou. Agradeço ao Dr. Paulo Madeira e ao Dr. Pedor Vaz pelos espectros de massa.

A todos os meus colegas de laboratório, Cristina, Marta, Teresa, Paulo, Sara, e em especial, ao João e Miguel que me acompanham desde o início, agradeço todo o carinho, diversão e amizade. Vocês foram o catalisador deste doutoramento.

Aos amigos de sempre, Sandra, Carina, Carla, Vera, Catarina, e em especial, Patrícia, Anabela e Ana, obrigada por estarem sempre comigo, por me iluminarem o caminho, por mostrarem o quanto sou importante.

E por fim, aos que me amam incondicionalmente, aos que me apoiam sem restrições, aos que acreditam em mim em qualquer circunstância, pais e irmão, o meu maior obrigada!

palavras chave

recetores sintéticos, tetraazacalix[2]areno[2]triazina, aminoácidos, reconhecimento molecular, estudos de associação por RMN de ^1H , aniões carboxilato, aniões inorgânicos.

resumo

No âmbito desta dissertação são apresentados novos recetores sintéticos baseados na plataforma macrocíclica tetraazacalix[2]areno[2]triazina incorporando bases de purina ou unidades de aminoácidos naturais. Estes recetores foram preparados tendo como objectivo o reconhecimento seletivo de fármacos e aniões biologicamente relevantes.

No primeiro capítulo é apresentada uma revisão bibliográfica sobre recetores derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina demonstrando-se que a funcionalização desta plataforma, nos anéis de triazina ou nos anéis benzénicos, encontra-se ainda na infância bem como a investigação das suas afinidades para aniões. Subsequentemente, considerando os aniões principais estudados nesta tese, aniões carboxilatos alifáticos, aromáticos e aminoácidos é apresentada uma revisão bibliográfica sobre os estudos de reconhecimento molecular reportados na literatura, entre derivados de calix[4]areno e este tipo de aniões.

No segundo capítulo descrevem-se as sínteses de recetores com uma ou duas unidades de aminoácido, L-alanina (**AC1A**, **AC2A**) e L-triptofano (**AC2T**), ancoradas nos anéis benzénicos da plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina. Como demonstrado no capítulo 3, os grupos N-H dos azotos em ponte são locais de reconhecimento de aniões. Neste contexto, estes macrociclos foram também metilados nos azotos em ponte (**Me₄AC2A** e **Me₄AC2T**) de modo a direcionar o reconhecimento cooperativo de aniões exclusivamente através dos grupos N-H das unidades de aminoácidos. A lipofilicidade destas moléculas foi alterada por substituição dos átomos de cloro das triazinas por di-hexilamina. Os compostos sintetizados foram caracterizados através de técnicas espectroscópicas complementadas em alguns compostos por difração de raios X de cristal único.

No capítulo 3 apresentam-se os estudos de reconhecimento molecular entre os recetores sintetizados e aniões derivados de ácidos carboxílicos (mono, di e tricarboxílicos) alifáticos, aromáticos, isoméricos e aniões inorgânicos. Estes estudos foram efetuados em DMSO- d_6 ou em CDCl_3 por titulações de RMN de ^1H com determinação das respetivas constantes de associação. Para os recetores **AC1A** e **AC2A** o reconhecimento da maioria dos aniões estudados ocorre simultaneamente através dos grupos N-H dos azotos em ponte e do N-H da amida do braço da L-alanina. Contudo, no caso do isoftalato e tricarboxilato, com dois e três grupos carboxilato em posição *meta*, ocorre preferencialmente através dos dois braços de L-alanina como sugerido por estudos de dinâmica molecular em DMSO. Os estudos de associação realizados para os macrociclos que contêm unidades de L-triptofano, **AC2T** e **Me₄AC2T**, mostraram que o reconhecimento de aniões é efetuado preferencialmente através de ligações de hidrogénio estabelecidas com os grupos amida e amina do grupo indole dos braços de aminoácido em detrimento das aminas em ponte como em **AC1A** e **AC2A**. Para a série dos carboxilatos alifáticos verifica-se que o recetor **Me₄AC2A** tem maior afinidade com o anião glutarato ($K = 389 \text{ M}^{-1}$, DMSO- d_6) enquanto o recetor **Me₄AC2T** associa-se mais fortemente com o anião oxalato ($K = 776 \text{ M}^{-1}$, CDCl_3). Todas as *Job plots* efetuadas confirmaram que as entidades estudadas obedeciam a uma estequiometria recetor/anião de 1:1.

key words

synthetic receptors, heterocalixarenes, tetraazacalix[2]arene[2]triazine, amino acids, molecular recognition, association studies by ^1H NMR, carboxylate anions, inorganic anions.

abstract

In this thesis new synthetic receptors based on a tetraazacalix[2]arene[2]triazine macrocyclic platform incorporating purine bases or amino acid derivatives are presented. These macrocycles were prepared to act as selective recognition receptors of drugs or biological relevant anions.

The first chapter reviews previous work about derivatized tetraazacalix[2]arene[2]triazine receptors, showing that the functionalization of either the triazine or the benzene rings for this platform is still in its infancy, which also applies for the investigation of its affinity to anions. Considering the anions studied in this thesis, carboxylate anions such as aliphatic, aromatic and amino acids, a bibliographic revision about molecular recognition between calix[4]arenes and this type of anions is also presented.

The second chapter discusses the synthesis of receptors with one or two unities of amino acids, L-alanine (**AC1A**, **AC2A**) and L-tryptophan (**AC2T**), anchored to the benzene rings of the tetraazacalix[2]arene[2]triazine platform. As shown in the chapter 3, the bridged NH groups act as recognition sites for anions. In this context, the bridged nitrogen atoms (**Me₄AC2A** e **Me₄AC2T**) of the macrocycles were methylated to direct the cooperative recognition of the anions towards the NH group units of the amino acids. The lipophilicity of these molecules changed with the substitution of the chlorine atoms on the triazine by di-hexylamine. The compounds were characterized by spectroscopic techniques and in some cases by single crystal X-ray analysis.

In chapter 3, molecular recognition studies between the synthesized receptors and carboxylic acid derivatives (mono, di and tricarboxylics) such as aliphatic, aromatic, isomeric, amino acids and inorganic anions are presented. These studies were performed either in DMSO- d_6 or CDCl_3 by ^1H NMR titrations followed by determination of association constants. For the receptors **AC1A** and **AC2A** the recognition of the majority of the anions is done by the NH bridged groups and the NH group of the L-alanine amide. However, in the case of the isophthalate and the tricarboxylate anions, containing respectively two and three carboxylate groups in the *meta* position, the recognition occurs preferentially with the two arms of the L-alanine, as suggested by molecular dynamic studies in DMSO. The association studies performed on the macrocycles derivatized with L-tryptophan, **AC2T** and **Me₄AC2T**, showed that the recognition of the anions occurs, preferentially, by hydrogen bonding with the amide and the pyrrole groups of the amino acid arms instead of the bridged amines as verified for **AC1A** and **AC2A**. For the aliphatic carboxylates it was observed that the receptor **Me₄AC2A** as higher affinity for the glutarate ($K = 389 \text{ M}^{-1}$, DMSO- d_6) anion while the receptor **Me₄AC2T** associates more strongly with the oxalate anion ($K = 776 \text{ M}^{-1}$, CDCl_3). Every Job plots show that the entities formed obey a 1:1 receptor/anion stoichiometry.

Índice geral

1.Introdução	3
1.1 Calixarenos	3
1.1.2 Recetores derivados de azacalix[2]areno[2]triazina	4
1.2 Estudos de associação através de titulações de RMN de ^1H	16
1.2.1 Reconhecimento molecular por calix[4]arenos	16
1.2.1.1 Derivados de ácidos carboxílicos como substratos de associação	17
1.2.1.2 Derivados de aminoácidos como substratos de associação	33
1.3 Referências	43
2. Síntese de derivados de azacalix[2]areno[2]triazina	49
2.1 Síntese de recetores com unidades baseadas em purinas	52
2.2 Síntese de recetores com unidades de aminoácidos	66
2.2.1 Síntese de recetores com unidades de L-alanina	66
2.2.2 Síntese de recetores com unidades de L-triptofano	98
2.3 Referências	118
3. Estudos de associação por titulações de RMN de ^1H	123
3.1 Estudos de associação dos recetores AC1A , AC2A e Me₄AC2A e os aniões carboxilatos aromáticos	126
3.1.1. Estudos por RMN de ^1H	126
3.1.2. Estudos por métodos de mecânica e dinâmica molecular	141
3.2 Estudos de associação de RMN de ^1H entre os recetores AC2T e Me₄AC2T e os aniões carboxilato aromáticos	147
3.3 Estudos de associação de RMN de ^1H entre os recetores AC1A , AC2T , Me₄AC2A e Me₄AC2T e os aniões carboxilatos alifáticos	155
3.4 Estudos de associação de RMN de ^1H entre os recetores Me₄AC2A e	177

Me₄AC2T e aniões carboxilatos isoméricos	
3.5 Estudos de associação de RMN de ¹ H entre os recetores Me₄AC2A e Me₄AC2T e os aniões inorgânicos	194
3.6 Referências	201
4. Parte experimental	207
4.1 Procedimentos experimentais e equipamentos	207
4.2 Reagentes	208
4.3 Síntese e caracterização dos compostos	210
4.4 Determinação das constantes de associação das entidades supramoleculares por espectroscopia de RMN de ¹ H	257
4.4.1 Reagentes e soluções	258
4.4.1.1 Soluções dos recetores e substratos	258
4.4.1.2 Síntese dos substratos na forma de carboxilatos de tetrabutílamónio	258
4.4.2 Procedimento experimental	258
4.4.3 Determinação das constantes de associação através da técnica de ¹ H RMN. HypNMR 2006 e 2008	259
4.4.4 Diagramas de Job ou método das variações contínuas	260
4.4.4.1 Preparação das soluções	261
4.4.4.2 Procedimento experimental	261
4.5 Cristalografia	262
4.6 Referências	264
5. Conclusões	267

Índice de Figuras

Figura 1.1. Representação esquemática de um <i>terc</i> -butilcalix[4]areno	3
Figura 1.2. Definição das distâncias intramoleculares utilizadas na caracterização da cavidade de azacalix[2]areno[2]triazinas representadas como linhas tracejadas: a verde a distância entre os carbonos das triazinas ligados aos átomos de cloro ($d_{\text{triaz,C-Cl}}$); a azul a distância entre os átomos de azoto <i>endo</i> dos anéis de triazina ($d_{\text{triaz,N}}$); a rosa a distâncias entre os carbonos dos anéis aromáticos no bordo superior ($d_{\text{ben,sup}}$); a vermelho a distância entre os carbonos dos anéis aromáticos no bordo inferior ($d_{\text{ben,inf}}$)	9
Figura 1.3. Estruturas de raios X de 4aa (FAYZUB), 4bb (FAZBIS), 5cc (YESSAR) e 10 (YESRUK). Entre parêntesis encontram-se os códigos (REFCODE) com que as estruturas foram depositadas na base de dados cristalográficos, Cambridge Structural Database	9
Figura 1.4. Estrutura dos azacalix[2]areno[2]triazinas derivatizados no anel benzénico com ácido 7-diazenil-1,3,6-naftalenotrisulfónico 15 , 16 , 17 e 18	11
Figura 1.5. Estrutura do corante azacalix[2]areno[2]triazina derivatizado nos átomos de cloro com ácido 7-diazenil-1,3,6-naftalenotrisulfónico 21	12
Figura 1.6. Ácidos carboxílicos aromáticos e alifáticos	17
Figura 1.7. Recetores baseados em bis(cobalticínio) 37-40	19
Figura 1.8. Recetores do tipo bis(amido)calix[4]areno 41 , 42 e 43	19
Figura 1.9. Recetores com tioureias ou ureias no bordo superior do calix[4]arenos 44 , 45 e 46	20
Figura 1.10. Recetores tetrafuncionalizados no bordo superior com grupos tioureia, 47-49 , trifluoroacetamida, 50 e 51 , álcoois perfluorinados, 52 , ou cadeias alquílicas, 53	22
Figura 1.11. Recetores quirais do tipo peptidocalix[4]arenos 54-59	23
Figura 1.12. Recetores com grupos trifluoroetanol 60-62	24
Figura 1.13. Recetores com dois grupos bisamidino 63 e 64	25
Figura 1.14. Recetor calix[4]areno derivado com dois grupos amidopiridinas 65	26
Figura 1.15. Recetores com grupos amidoferrocenos 66 , 67 e 68	27
Figura 1.16. Recetores tetraquis-4-amidofenil calix[4]arenos 69 e 70	28

Figura 1.17. Recetores calix[4]areno com grupos ureia 71-84	29
Figura 1.18. Recetores calix[4]areno com dois grupos ureia no bordo superior 85-90	31
Figura 1.19. Recetores bis(<i>N</i> -imidazolil)calix[4]arenos 91 e 92	32
Figura 1.20. Estrutura dos L-aminoácidos estudados no reconhecimento molecular com recetores derivados de calix[4]arenos	34
Figura 1.21. Recetor <i>p</i> -sulfonatocalixareno 93	34
Figura 1.22. Recetores calix[4]arenos <i>p</i> -sulfonados 94-98	35
Figura 1.23. Recetores peptidocalix[4]areno quirais 99-102 e tiocalix[4]arenos 103 e 104	37
Figura 1.24. Recetor de calix[4]areno contendo grupos fosfato no bordo superior 105	38
Figura 1.25. Recetores de calix[4]arenos com bisureias quirais 106-108	38
Figura 1.26. Recetores calix[4]arenos cromogénicos quirais 109 e 110	39
Figura 1.27. Recetores calix[4]arenos com unidades de L-triptofano 111- 113	40
Figura 1.28. Recetor com uma unidade de (5)-binaftol ligada ao calix[4]areno 114	42
Figura 2.1. Recetores tetraaza[2]areno[2]triazina contendo unidades de uracilo, 115 , ou timina, 116	49
Figura 2.2. Antidepressivos derivados de barbituratos e fármacos antivirais	50
Figura 2.3. Recetores tetraaza[2]areno[2]triazina contendo unidades de aminoácidos, L-alanina e L-triptofano	51
Figura 2.4. Estrutura de difração de raios X do intermediário 123	55
Figura 2.5. Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 de AC1TIPS	56
Figura 2.6. Espectro de RMN 2D HMBC em DMSO- d_6 do recetor AC1TIPS	56
Figura 2.7. Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 de AC2TIPS	57
Figura 2.8. Espectro de HR-ESI/MS do trímero 135 (espectro superior) e distribuição teórica das abundâncias isotópicas de $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_9\text{O}_3$ (espectro inferior)	69
Figura 2.9. Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 de AC2A	71
Figura 2.10. Espectro de RMN de ^{13}C de APT em DMSO- d_6 de AC2A	72
Figura 2.11. Espectro de RMN 2D HMBC em DMSO- d_6 de AC2A	73
Figura 2.12. Espectro de RMN de ^1H em DMSO- d_6 de AC1A	75
Figura 2.13. Espectro de RMN de ^{13}C APT em DMSO- d_6 do recetor AC1A	76
Figura 2.14. Espectro de RMN 2D HMBC em DMSO- d_6 de AC1A	77
Figura 2.15. Espectro de HR-ESI/MS do AC1A (espectro superior) e distribuição teórica das abundâncias isotópicas de $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_{11}\text{O}_3$ (espectro inferior)	79

Figura 2.16. Aspectos estruturais no estado sólido de AC2A•4,5(DMSO) •2H₂O . A perspectiva a) mostra que A e B acomodam na cavidade superior da conformação 1,3-alternada uma molécula de DMSO bem como eventuais interações π - π entre os seus anéis benzénicos; perspectiva b) mostra a estrutura 1D de ligações de hidrogénio S=O...H-N formadas entre moléculas de AC2A e as moléculas de água e DMSO circundantes. As ligações de hidrogénio estão representadas como linhas tracejadas a verde	82
Figura 2.17. Perspetiva do empacotamento cristalino de AC2A•4,5(DMSO)•2H₂O mostrando a formação de canais ao longo da direção definida pelo eixo cristalográfico a, os quais estão preenchidos por moléculas de solvente. As moléculas de A e B estão representadas como esferas amarelas e azuis respetivamente	84
Figura 2.18. Espectro de RMN de ¹ H em CDCl ₃ de Me₄AC2A	85
Figura 2.19. Espectro de RMN de ¹³ C em CDCl ₃ de Me₄AC2A	86
Figura 2.20. Estrutura de raios X de Me₄AC2A mostrando uma molécula de CHCl ₃ localizada entre os braços de L-alalina. A molécula de CHCl ₃ encontra-se representada como esferas na posição tetraédrica de desordem com maior ocupação	90
Figura 2.21. Empacotamento cristalino de Me₄AC2A com as moléculas de CHCl ₃ e os grupos metilo dentro da cavidade representadas como esferas	92
Figura 2.22. Espectro de RMN de ¹ H em CDCl ₃ de Me₄AC2Adha	93
Figura 2.23. Espectro de RMN de ¹ H em CDCl ₃ de Me₄MCdha	95
Figura 2.24. Espectro de RMN de ¹ H em acetona-d ₆ de 139	97
Figura 2.25. Ampliação do espectro de RMN de ¹ H mostrando os duplos dupletos dos prótons H-10 e o multiplete relativo ao H-7 do 144	100
Figura 2.26. Espectro de RMN de ¹ H em CDCl ₃ do trímero quiral 146	101
Figura 2.27. Ampliação do espectro de RMN de ¹ H mostrando o multiplete relativo ao próton H-7 e o dobleto do H-10 do 146	102
Figura 2.28. Espectro de RMN de ¹³ C em CDCl ₃ do trímero quiral 146	103
Figura 2.29. Espectro 2D de HMBC em acetona-d ₆ do trímero 146	104
Figura 2.30. Espectro de RMN de ¹ H em acetona-d ₆ de AC2T	106
Figura 2.31. Espectro de RMN de ¹³ C APT em acetona-d ₆ do recetor AC2T	108
Figura 2.32. Espectro 2D de HMBC em acetona-d ₆ do recetor AC2T	109
Figura 2.33. Espectro de RMN de ¹ H em CDCl ₃ do recetor Me₄AC2T	112

Figura 2.34. Ampliação do espectro de RMN de ^1H mostrando o multipletto do próton H-7 e os dois dupletos duplos do Me₄AC2T	113
Figura 2.35. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do recetor Me₄AC2T	115
Figura 2.36. Espectro 2D de HMBC em CDCl_3 do recetor Me₄AC2T	116
Figura 3.1. Estruturas dos aniões carboxilato utilizados no estudo de interação com os macrociclos	124
Figura 3.2. Estruturas dos recetores azacalix[2]areno[2]triazina sintetizados	125
Figura 3.3. Espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do recetor AC1A nas concentrações: a) $7,10 \times 10^{-4}$ M; b) $9,50 \times 10^{-4}$ M; c) $2,22 \times 10^{-3}$ M e d) $3,09 \times 10^{-3}$ M	127
Figura 3.4. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião iph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	128
Figura 3.5. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião btc^{3-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	129
Figura 3.6. Titulação de RMN de ^1H do recetor AC1A com o anião iph^{2-} . Seguimento da variação dos deslocamentos químicos, $\Delta\delta$, dos sinais dos prótons do recetor, NHC=O , H-10, H-3 e H-7, em função do número de equivalentes adicionados do anião em DMSO-d_6	129
Figura 3.7. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião bz^- adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	130
Figura 3.8. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião tph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	131
Figura 3.9. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,4 e d) 0,6	132
Figura 3.10. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes da base TBAOH adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	133
Figura 3.11. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	134
Figura 3.12. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião bz^- adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	135
Figura 3.13. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião iph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	135
Figura 3.14. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião tph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	136

Figura 3.15. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2A em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião btc^{3-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	136
Figura 3.16. Espectros de RMN de ^1H do recetor Me₄AC2A em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião ph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.	137
Figura 3.17. Espectros de RMN de ^1H do recetor Me₄AC2A em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião iph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.	138
Figura 3.18. <i>Job plot</i> em função do recetor para o sistema AC1A/btc³⁻ em soluções de DMSO- d_6	138
Figura 3.19. <i>Job plot</i> em função do recetor para o sistema AC2A/iph²⁻ em soluções de DMSO- d_6	139
Figura 3.20. <i>Job plot</i> em função do recetor para o sistema AC2A/tph²⁻ em soluções de DMSO- d_6	139
Figura 3.21. Ilustração dos cenários de ligação para as associações de AC2A com tph^{2-} (esquerda, S1) e iph^{2-} (direita, S2). As ligações de hidrogénio $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ estão representadas como linhas verdes tracejadas	142
Figura 3.22. Evolução das distâncias intermoleculares $\text{O}_\text{c}\cdots\text{H}-\text{N}$ para as associações entre AC2A e os aniões iph^{2-} e tph^{2-} ao longo das simulações de dinâmica	143
Figura 3.23. Histogramas 3-D construídos com as posições ocupadas pelos centros de massa dos grupos carboxilato de iph^{2-} (a) e b) e tph^{2-} (c) e d) em torno de AC2A partindo dos cenários S1 (a) e c) e S2 (b) e d). As superfícies para o primeiro e segundo grupo carboxilato estão representadas a verde e amarelo, respetivamente	145
Figura 3.24. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2T em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião iph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,7; d) 1,2 e e) 3,3	147
Figura 3.25. Titulação de RMN de ^1H do recetor AC2T com o anião iph^{2-} , $\Delta\delta$ dos sinais dos protões do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em DMSO- d_6 , seguindo os protões H-6, H-13, H-20, H-3 e H-12	148
Figura 3.26. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2T em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião dipic^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9	149
Figura 3.27. Variação dos deslocamentos químicos, $\Delta\delta$, dos sinais dos protões do recetor, AC2T , em função do número de equivalentes adicionados do anião, dipic^{2-} , em DMSO- d_6 , seguindo os protões H-13, H-12, H-6, H-20 e H-3	150
Figura 3.28. Espectros de RMN de ^1H do recetor Me₄AC2T em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião 3-ind^- adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9	151

Figura 3.29. Titulação de RMN de ^1H do recetor Me₄AC2T com o anião 3-ind $^-$. $\Delta\delta$ dos sinais dos prótons do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em CDCl_3 , seguindo os prótons H-a, H-13, H-6, H-3, H-12 e H-18	152
Figura 3.30. Espectros de RMN de ^1H do recetor Me₄AC2T em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião dipic $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 3,9	153
Figura 3.31. <i>Job plot</i> em função do recetor para o sistema Me₄AC2T /dipic $^{2-}$ em soluções de CDCl_3	154
Figura 3.32. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião oxa $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 1,8	155
Figura 3.33. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião mal $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	156
Figura 3.34. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião suc $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 2,4	156
Figura 3.35. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião glu $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 2	157
Figura 3.36. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião mal $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3	157
Figura 3.37. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião glu $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3	158
Figura 3.38. Espectros de RMN de ^1H de AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ac $^-$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	159
Figura 3.39. Espectros de RMN de ^1H de AC1A em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ad $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	160
Figura 3.40. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2T em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ac $^-$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	161
Figura 3.41. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2T em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ad $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	161
Figura 3.42. Espectros de RMN de ^1H do recetor AC2T em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião sub $^{2-}$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2	162
Figura 3.43. Titulação de RMN de ^1H do recetor AC2T com o anião sub $^{2-}$. $\Delta\delta$ dos sinais dos prótons do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em DMSO-d_6 , seguindo os prótons H-13, H-6, H-20, H-3 e H-12	162
Figura 3.44. <i>Job plot</i> em função do recetor para o sistema AC2T /sub $^{2-}$ em soluções de	163

DMSO-d₆

Figura 3.45. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2A** em CDCl₃ com diferentes 164
equivalentes de anião glu²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,7 e d) 1,4

Figura 3.46. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 165
diferentes equivalentes de anião ac⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.47. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 165
diferentes equivalentes de anião suc²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.48. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 166
diferentes equivalentes de anião mal²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6 e d) 1,6

Figura 3.49. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 167
diferentes equivalentes de anião oxa²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.50. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 168
diferentes equivalentes de anião ad²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.51. *Job plot* em função do recetor para o sistema **Me₄AC2A**/glu²⁻ em 168
soluções de DMSO-d₆

Figura 3.52. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 169
equivalentes de anião oxa²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.53. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 170
equivalentes de anião mal²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.54. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 170
equivalentes de anião suc²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.55. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 171
equivalentes de anião dga²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.56. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 172
equivalentes de anião glu²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.57. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 173
equivalentes de anião sub²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.58. Espetros de RMN de ¹H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 174
equivalentes de anião ac⁻ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.59. *Job plot* em função do recetor para o sistema **Me₄AC2T**/oxa²⁻ em 174
soluções de CDCl₃

Figura 3.60. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 178
diferentes equivalentes de anião (*R*)-fenilprop⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1
e e) 3,2

Figura 3.61. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 178
diferentes equivalentes de anião (*S*)-fenilprop⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1
e e) 3,2

Figura 3.62. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 179
diferentes equivalentes de anião (*S*)-ibup⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e)
3,2

Figura 3.63. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 180
equivalentes de anião (*S,S*)-tart²⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.64. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 180
equivalentes de anião (*R,R*)-tart²⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.65. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d₆ com diferentes 181
equivalentes de anião (*S*)-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.66. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d₆ com diferentes 182
equivalentes de anião (*R*)-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.67. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d₆ com diferentes 182
equivalentes de anião (*R*)-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.68. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d₆ com diferentes 183
equivalentes de anião (*S*)-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.69. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 184
diferentes equivalentes de anião (*R*)-glutamato adicionados: a) 0; b) 0,9; c) 1,6; d) 2,2
e e) 3,8

Figura 3.70. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 184
diferentes equivalentes de anião (*S*)-glutamato adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1
e e) 3,2

Figura 3.71. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 185
diferentes equivalentes de anião (*R*)-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e
e) 3,2

Figura 3.72. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 185
diferentes equivalentes de anião (*S*)-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e
e) 3,2

Figura 3.73. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 187 diferentes equivalentes de anião (*S*)-*N*-Boc-ala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.74. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d₆ com 187 diferentes equivalentes de anião (*R*)-*N*-Boc-ala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2

Figura 3.75. Titulação de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** com o anião (*R*)-*N*-Boc- 188 tript⁻. $\Delta\delta$ dos sinais dos protões do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em CDCl₃, seguindo os protões H-13, H-6, H-3 e H-12

Figura 3.76. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 189 equivalentes de anião (*S*)-*N*-Boc-tript⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.77. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 189 equivalentes de anião (*R*)-*N*-Boc-tript⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.78. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 190 equivalentes de anião fum²⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.79. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 191 equivalentes de anião male²⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.80. Titulação de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** com o anião fum²⁻. $\Delta\delta$ dos 192 sinais dos protões do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em CDCl₃, seguindo os protões H-13, H-6, H-3, H-12 e H-18

Figura 3.81. *Job plot* em função do recetor para o sistema **Me₄AC2T/fum²⁻** em 193 soluções de CDCl₃

Figura 3.82. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em CDCl₃ com diferentes 194 equivalentes de anião SO₄²⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.83. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em CDCl₃ com diferentes 195 equivalentes de anião H₂PO₄⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.84. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em CDCl₃ com diferentes 195 equivalentes de anião Cl⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.85. Titulações de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** com os aniões SO₄²⁻, 196 H₂PO₄⁻ e Cl⁻. $\Delta\delta$ dos sinais dos protões do recetor em função do número de equivalentes adicionados de anião em CDCl₃, seguindo os protões NHC=O e H-3

Figura 3.86. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes 197 equivalentes de anião SO₄²⁻: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9

Figura 3.87. Titulação de RMN de ^1H do recetor Me₄AC2T com o anião SO_4^{2-} . $\Delta\delta$ dos sinais dos prótons do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em CDCl_3 , seguindo os prótons H-13, H-18, H-3e H-12	197
Figura 3.88. Espectros de RMN de ^1H do recetor Me₄AC2T em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião H_2PO_4^- : a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9	198
Figura 3.89. <i>Job plot</i> em função do recetor para o sistema Me₄AC2T / SO_4^{2-} em soluções de CDCl_3	199
Figura 4.1. Espectro de RMN de ^1H de 121	210
Figura 4.2. Espectro de RMN de ^1H de 123	211
Figura 4.3. Espectro de RMN de ^{13}C de 123	212
Figura 4.4. Espectro de ESI/MS de 121	212
Figura 4.5. Espectro de RMN de ^{13}C de AC1TIPS	213
Figura 4.6. Espectro 2D de COSY de AC1TIPS	214
Figura 4.7. Espectro 2D de HMQC de AC1TIPS	214
Figura 4.8. Espectro de HR-ESI/MS de AC1TIPS	215
Figura 4.9. Espectro de RMN de ^{13}C de AC2TIPS	216
Figura 4.10. Espectro 2D de COSY de AC2TIPS	216
Figura 4.11. Espectro de HR-ESI/MS de AC2TIPS	217
Figura 4.12. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de AC1OH	217
Figura 4.13. Espectro de RMN de ^1H de 118	218
Figura 4.14. Espectro de RMN de ^1H de 126	219
Figura 4.15. Espectro de RMN de ^{13}C de 126	219
Figura 4.16. Espectro de TOF/MS de 126	220
Figura 4.17. Espectro de RMN ^1H de 127	221
Figura 4.18. Espectro de RMN de ^{13}C de 127	221
Figura 4.19. Espectro 2D HMBC de 127	222
Figura 4.20. Espectro de TOF/MS de 127	222
Figura 4.21. Espectro de ESI/MS de 129	223
Figura 4.22. Espectro de RMN de ^1H de 3a	224
Figura 4.23. Espectro de RMN de ^1H de 4aa	225
Figura 4.24. Espectro de ESI/MS de 116	226
Figura 4.25. Espectro de RMN de ^1H de 4bb	227
Figura 4.26. Espectro de RMN de ^1H de 132	227

Figura 4.27. Espectro de RMN de ^1H de 133	228
Figura 4.28. Espectro de RMN de ^1H de 135	229
Figura 4.29. Espectro de RMN de ^{13}C de 135	230
Figura 4.30. Espectro 2D HMQC de 135	230
Figura 4.31. Espectro 2D HMBC de 135	231
Figura 4.32. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de 135	231
Figura 4.33. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de 135	231
Figura 4.34. Espectro 2D HMQC de AC2A	232
Figura 4.35. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de AC2A	233
Figura 4.36. Espectro de HR-ESI/MS de AC2A	233
Figura 4.37. Espectro 2D de HMQC de AC1A	234
Figura 4.38. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de AC1A	235
Figura 4.39. Espectro de HR-ESI/MS de AC1A	235
Figura 4.40. Espectro 2D de COSY de Me₄AC2A	236
Figura 4.41. Espectro 2D de HMQC de Me₄AC2A	237
Figura 4.42. Espectro 2D de HMBC de Me₄AC2A	237
Figura 4.43. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de Me₄AC2A	238
Figura 4.44. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de Me₄AC2A	238
Figura 4.45. Espectro de RMN de ^{13}C de Me₄AC2Adha	239
Figura 4.46. Espectro 2D de COSY de Me₄AC2Adha	240
Figura 4.47. Espectro 2D de HMQC de Me₄AC2Adha	240
Figura 4.48. Espectro 2D de HMBC de Me₄AC2Adha	240
Figura 4.49. Espectro de HR-ESI/MS de Me₄AC2Adha	241
Figura 4.50. Espectro de RMN de ^{13}C de Me₄MCdha	242
Figura 4.51. Espectro 2D de COSY de Me₄MCdha	242
Figura 4.52. Espectro 2D de HMQC de Me₄MCdha	243
Figura 4.53. Espectro 2D de HMBC de Me₄MCdha	243
Figura 4.54. Espectro de HR-ESI/MS de Me₄MCdha	244
Figura 4.55. Espectro de RMN de ^{13}C de 139	246
Figura 4.56. Espectro 2D de COSY de 139	246
Figura 4.57. Espectro 2D de HMQC de 139	246
Figura 4.58. Espectro 2D de HMBC de 139	247
Figura 4.59. Espectro de HR-ESI/MS de 139	247

Figura 4.60. Espetro de RMN de ^1H de 143	248
Figura 4.61. Espetro de RMN de ^1H de 144	249
Figura 4.62. Espetro 2D de COSY de 146	251
Figura 4.63. Espetro 2D de HMQC de 146	251
Figura 4.64. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de 146	252
Figura 4.65. Espetro 2D de COSY de AC2T	253
Figura 4.66. Espetro 2D HMQC de AC2T	253
Figura 4.67. Espetro de ESI/MS de AC2T	254
Figura 4.68. Espetro 2D de COSY de Me₄AC2T	255
Figura 4.69. Espetro 2D de HMQC de Me₄AC2T	256
Figura 4.70. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de Me₄AC2T	256

Índice de Tabelas

Tabela 1.1. Distâncias (Å) na cavidade de derivados de azacalix[2]areno[2]triazina	10
Tabela 1.2. Valores de K (M^{-1}) para os recetores 44 , 44Na⁺ , 46 e 46Na⁺ com os sais de tetrabutylamónio dos aniões bz ⁻ e ac ⁻ , em DMSO-d ₆ a 300K	21
Tabela 1.3. Valores de K (M^{-1}) para os recetores 54-59 com os sais de tetrabutylamónio dos aniões bz ⁻ e ac ⁻ , em DMSO-d ₆ , CDCl ₃ ou acetona-d ₆ a 300 K	24
Tabela 1.4. Valores de K (M^{-1}) para os recetores 74-84 com os sais de tetrabutylamónio dos aniões bz ⁻ e ac ⁻ , em CDCl ₃ -CD ₃ CN 4:1 ou CDCl ₃ -DMSO-d ₆ 4:1 a 300 K	30
Tabela 1.5. Valores de K (M^{-1}) para os recetores 85-90 com os sais de tetrabutylamónio dos aniões bz ⁻ e ac ⁻ , em CDCl ₃ -CD ₃ CN 4:1 a 298 K	32
Tabela 2.1. Atribuições dos protões e carbonos do trímero 135 seguindo a numeração apresentada no esquema 2.12	68
Tabela 2.2. Atribuições dos protões e carbonos do AC2A em DMSO-d ₆ seguindo a numeração apresentada no esquema 2.14	74
Tabela 2.3. Valores de δ , J e multiplicidade para os espetros de ¹ H e ¹³ C do recetor AC1A em DMSO-d ₆ seguindo a numeração do esquema 2.13	78
Tabela 2.4. Distâncias e ângulos de ligação nas pontes de átomos de azoto de AC2A	81
Tabela 2.5. Valores de δ , J e multiplicidade para os espetros de ¹ H e ¹³ C de RMN em CDCl ₃ de Me₄AC2A	87
Tabela 2.6. Distâncias e ângulos de ligação nas pontes de átomos de azoto de Me₄AC2A	91
Tabela 2.7. Atribuições dos protões e carbonos do trímero quiral derivado do triptofano 146	105
Tabela 2.8. Atribuições dos protões e carbonos do recetor AC2T	110
Tabela 2.9. Atribuições dos protões e carbonos do recetor Me₄AC2T	117
Tabela 3.1. Constantes de associação, K (M^{-1}) dos recetores AC1A , AC2A e Me₄AC2A com os aniões dos carboxilatos aromáticos em DMSO-d ₆	140
Tabela 3.2. Distâncias médias O...N (Å) com os respetivos desvios padrão para as ligações de hidrogénio O...H-N entre AC2A e os aniões iph ²⁻ e tph ²⁻	146

Tabela 3.3. Constantes de associação, K (M^{-1}), dos recetores AC2T e Me₄AC2T com os aniões dos carboxilatos aromáticos em DMSO-d ₆ e CDCl ₃	154
Tabela 3.4. Valores de pK_a para os ácidos carboxílicos alifáticos em DMSO	158
Tabela 3.5. Constantes de associação, K (M^{-1}), dos recetores AC1A , Me₄AC2A , AC2T e Me₄AC2T com os aniões dos carboxilatos alifáticos em DMSO-d ₆ e CDCl ₃	175
Tabela 3.6. Constantes de associação, K (M^{-1}), dos recetores AC1A , Me₄AC2A e Me₄AC2T com os aniões dos carboxilatos isoméricos em DMSO-d ₆ ou CDCl ₃	193
Tabela 3.7. Constantes de associação, K (M^{-1}), dos recetores Me₄AC2A e Me₄AC2T com os aniões dos carboxilatos inorgânicos em CDCl ₃	199
Tabela 4.1. Dados cristalográficos de parâmetros de refinamento seleccionados para os compostos 123 , AC2A e Me₄AC2A	263

Abreviaturas e símbolos

Símbolos

Å	angstrom
δ	desvio químico
Δ	temperatura
$\Delta \delta$	variação do desvio químico
fs	fentossegundo
Hz	Hertz
h	hora
K	constante de associação
ns	nanossegundo
ppm	partes por milhão

Abreviaturas

1D	unidimensional
2D	bidimensional
3D	tridimensional
3-ind ⁻	3-indolato
ac ⁻	acetato
AC1A	<u>a</u> za <u>ç</u> alixareno com <u>1</u> unidade de L- <u>a</u> lanina
AC2A	<u>a</u> za <u>ç</u> alixareno com <u>2</u> unidades de L- <u>a</u> lanina
AC2T	<u>a</u> za <u>ç</u> alixareno com <u>1</u> unidade de L- <u>t</u> riptofano
AC1TIPS	<u>a</u> za <u>ç</u> alixareno com <u>1</u> substituinte de <u>t</u> riisopropilsilano (TIPS)
AC2TIPS	<u>a</u> za <u>ç</u> alixareno com <u>2</u> substituintes de <u>t</u> riisopropilsilano (TIPS)
AC1OH	<u>a</u> za <u>ç</u> alixareno com <u>1</u> grupo hidroxilo (-OH)

ad ²⁻	adipato
ADN	ácido desoxirribonucleico
APT	<i>“Attached Proton Test”</i>
Boc	éster <i>terc</i> -butílico
Bn	benzilo
btc ³⁻	tricarboxilato
Bu	butilo
bz ⁻	benzoato
ca.	cerca de
CAN	nitrato de cério (IV) e amónio
c.c.	cromatografia em coluna
c.c.f.	cromatografia em camada fina
dipic ²⁻	dipicolinato
d _{ben,inf}	distância entre os carbonos dos anéis aromáticos no bordo inferior
d _{ben,sup}	distância entre os carbonos dos anéis aromáticos no bordo superior
d _{triaz,C-Cl}	distância entre os carbonos das triazinas ligados aos átomos de cloro
d _{triaz,N}	distância entre os azotos <i>endo</i> dos anéis de triazina
¹ H- ¹ H COSY	<i>“Proton-Proton Correlated Spectroscopy”</i>
DDC	<i>N,N'</i> -díciclohexilcarbodiimida
DEAD	dietilazodicarboxilato
dga ²⁻	diglicolato
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI/MS	espectrometria de massa com ionização por eletropulverização
Et	etilo

fum ²⁻	fumarato
glu ²⁻	glutarato
HMBC	<i>“Heteronuclear Multiple Bond Correlation”</i>
HMQC	<i>“Heteronuclear Multiple Quantum Coherence”</i>
HOBt	1-hidroxibenzotriazole
HR-ESI/MS	(espectrometria de massa) com ionização por eletropulverização em alta resolução
<i>i</i> -Pr	isopropilo
(<i>S</i>)-ibup ⁻	ibuprofen®
iph ²⁻	isofталato
IV	Infravermelhos
<i>J</i>	constante de acoplamento
<i>K</i>	constante de associação ou de complexação expressa em M ⁻¹
M	molaridade
<i>m</i> -	<i>meta</i>
mal ²⁻	malonato
male ²⁻	maleato
<i>m/z</i>	razão massa/carga
MC	<u>macro</u> ciclo sintetizado por um grupo <u>chinês</u> , M.-X. Wang
Me	metilo
Me₄MC	<u>4</u> grupos <u>met</u> ilo introduzidos nos azotos em ponte do <u>macro</u> ciclo sintetizado por um grupo <u>chinês</u> , M.-X. Wang
Me₄MCdha	<u>4</u> grupos <u>met</u> ilo introduzidos nos azotos em ponte do <u>macro</u> ciclo sintetizado por um grupo <u>chinês</u> , M.-X. Wang e duas unidades de <u>di-hexil</u> amina inseridas nos átomos de cloro das unidades de triazina
Me₄AC2A	<u>4</u> grupos <u>met</u> ilo introduzidos nos azotos em ponte do <u>aza</u> calixareno com <u>2</u> unidades de L- <u>ala</u> nina
Me₄AC2Adha	<u>4</u> grupos <u>met</u> ilo introduzidos nos azotos em ponte do <u>aza</u> calixareno com <u>2</u> unidades de L- <u>ala</u> nina e duas unidades de <u>di-hexil</u> amina inseridas nos átomos

	de cloro das unidades de triazina
Me₄AC2T	<u>4</u> grupos <u>met</u> ilo introduzidos nos azotos em ponte do <u>aza</u> ç <u>ali</u> xareno com <u>2</u> unidades de L- <u>tr</u> iptofano
NEt ₃	triethylamina
O _c	centro de massa de um grupo carboxilato
oxa ²⁻	oxalato
<i>p</i> -	<i>para</i>
PEG	polietilenoglicol
p.f.	ponto de fusão
Ph	fenilo
ph ²⁻	ftalato
Pht	ftaloílo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
Pr	propilo
PPh ₃	trifenilfosfina
RMN	(espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear
¹ H-RMN	(espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Protão
¹³ C-RMN	(espectroscopia de) Ressonância Magnética Nuclear de Carbono treze
S _N Ar	substituição nucleofílica aromática
suc ²⁻	succinato
sub ²⁻	suberato
<i>terc</i>	terciário
t.a.	temperatura ambiente
TBAOH	hidróxido de tetrabutylamónio
TBAF	fluoreto de tetrabutylamónio
THF	tetra-hidrofurano

TIPS	triisopropilsililo
TMS	trimetilsilano
TOF/MS	(espectrometria de massa) com tempo de voo
Tos	tosilo
tph ²⁻	tereftalato
t.r.	temperatura de refluxo
VIH	vírus da imunodeficiência humana

CAPÍTULO 1.

Introdução

1. Introdução

1.1 Calixarenos

Entende-se por química supramolecular aquilo que está para “além da molécula” em que duas ou mais espécies moleculares estão associadas através de interações intermoleculares de natureza não covalente, maioritariamente sob a forma de ligações de hidrogénio. Com associações supramoleculares pretende-se obter uma determinada funcionalidade derivada do reconhecimento entre espécies que não é obtida com as moléculas enquanto entidades individuais. Um dos exemplos de um sistema mais relevante existente de um sistema supramolecular é o reconhecimento, automontagem das bases do ácido desoxirribonucleico (ADN) numa estrutura organizada em dupla hélice. Na verdade, os conceitos subjacentes à química supramolecular são vitais à vida estando presentes na formação de outras estruturas complexas como proteínas, membranas celulares, entre outros sistemas biológicos. [1-4]

Os calixarenos enquanto moléculas ionóforas têm sido amplamente explorados como recetores de substratos biologicamente relevantes tais como catiões e aniões e no transporte destas espécies através de modelos de membranas celulares. [5, 6]

Os calix[*n*]arenos são macrociclos sintetizados por uma reação de condensação de *p*-alquilfenóis com formaldeído catalisada por base e devem a sua denominação, *cálix*, à semelhança da sua estrutura a um cálice (Figura 1.1). [7]

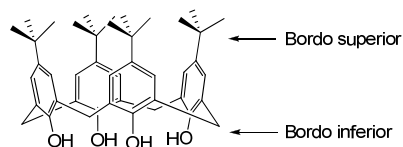


Figura 1.1. Representação esquemática de um *terc*-butilcalix[4]areno.

Desde a descoberta de calixarenos por Bayer e posterior desenvolvimento sintético e elucidação estrutural por parte de Zinke e Gutsche o interesse nos calixarenos tem

aumentado consideravelmente devido, em grande parte, às suas características conformacionais e capacidades de reconhecimento molecular incomparáveis. [8]

1.1.2 Recetores derivados de azacalix[2]areno[2]triazina

Comparativamente com os calixarenos, em que os anéis benzénicos estão ligados por grupos metileno, nos heteracalixarenos a introdução de heteroátomos (N, O, S e Se) nas posições em ponte origina novos macrociclos com propriedades conformacionais específicas abrindo novos caminhos na química supramolecular. No caso específico dos azacalixarenos, para além dos anéis heteroaromáticos, as posições em ponte são constituídas por átomos de azoto que podem adotar uma configuração eletrónica sp^2 e/ou sp^3 consistentes com diferentes graus de conjugação entre os anéis aromáticos, originando estruturas macrocíclicas com cavidades e propriedades conformacionais únicas. [9, 10]

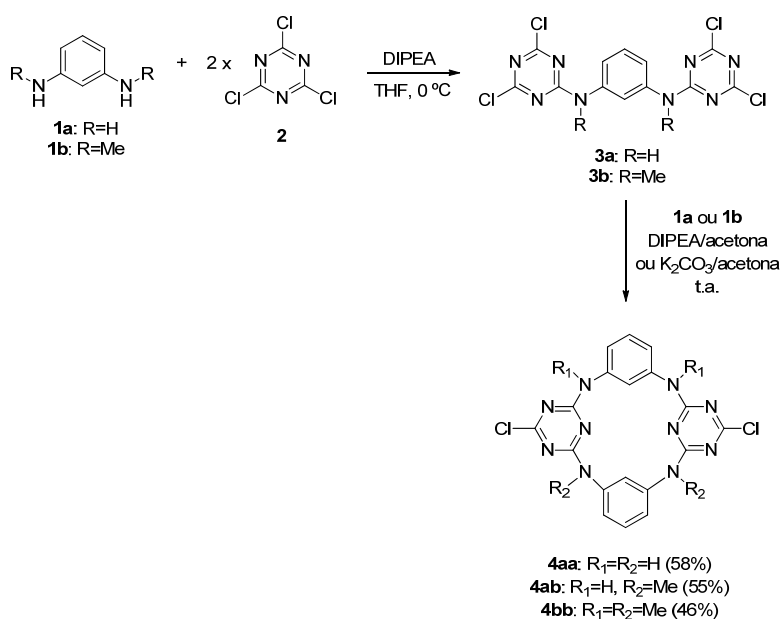
Dentro do grupo dos azacalixarenos encontram-se os azacalix[2]areno[2]triazinas, os quais possuem duas unidades de cloreto cianúrico (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina), incorporadas no macrociclo. A introdução destas unidades potencia a capacidade de reconhecimento molecular do recetor, atuando simultaneamente como aceitadores e doadores de ligações de hidrogénio, [11] além de poderem interagir com aniões devido ao carácter ácido π da plataforma heteroaromática. Os átomos de cloro das unidades de triazina podem ser substituídos por uma variedade de nucleófilos, os quais poderão conferir novas propriedades aos macrociclos, designadamente o carácter π básico. [11]

A síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas foi ainda pouco explorada e são escassas as publicações que a reportam, existindo apenas dois grupos distintos que se dedicaram à síntese deste tipo de compostos, o grupo de Wang *et al.* [9, 11] e o de Clayden *et al.* [12, 13]. Encontra-se também patenteada a síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas contendo um ou mais grupos sulfónicos que aumentam a solubilidade destes macrociclos em água, permitindo assim o uso destes compostos como corantes. [14]

Em 2004, o grupo de Wang *et al.* [11] publicou a síntese de vários azacalix[2]areno[2]triazinas através de um método bastante eficiente que consiste,

inicialmente, numa reação de substituição nucleofílica aromática, S_NAr , entre a benzeno-1,3-diamina (*m*-fenilenodiamina) **1a** e duas moléculas de cloreto cianúrico **2** para a formação da N^1,N^3 -bis(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina **3a** e posterior ciclização desta com outra *m*-fenilenodiamina **1a** em condições de alta diluição e na presença de uma base (Esquema 1.1).

Esquema 1.1



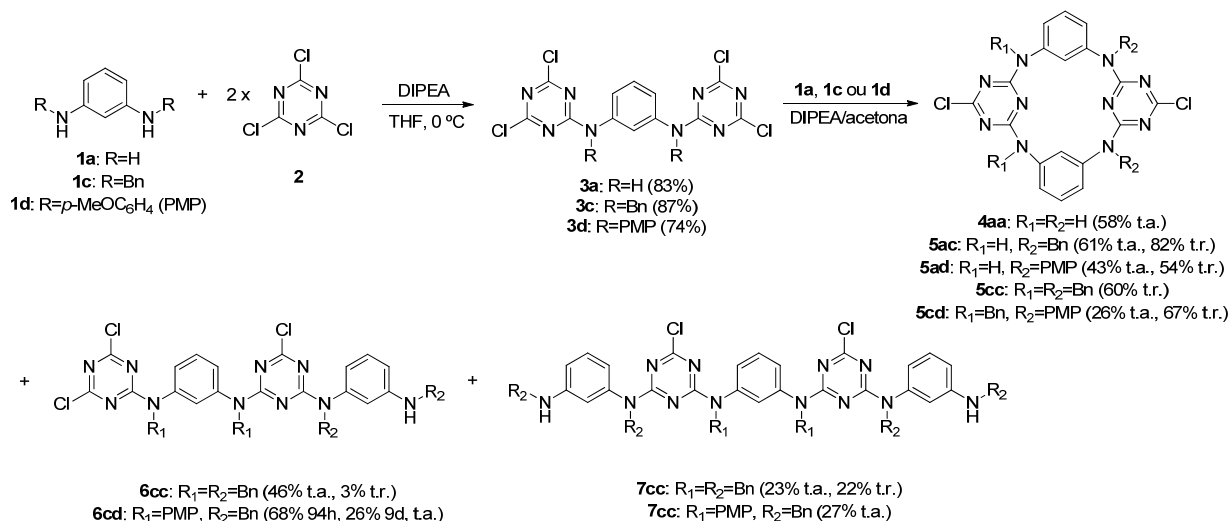
Os macrociclos **4aa**, com todos os átomos de azoto em ponte livres, e **4ab**, com metade dos átomos de azoto metilados, foram sintetizados a partir do trímero **3a** e das diaminas **1a** e **1b**, respetivamente (Esquema 1.1). A utilização de um excesso de triazina **2** favorece o rendimento de formação do trímero enquanto a substituição da *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) por bases como o hidróxido de sódio (NaOH), carbonato de sódio (Na₂CO₃), trietilamina (NEt₃), ou colidina não é apropriada pois favorecem a formação de oligómeros e outros produtos secundários. [11] O macrociclo **4bb**, com todos os átomos de azoto em ponte metilados, foi sintetizado com maior rendimento a partir da reação entre o trímero **3b** e a diamina **1b** por alteração do tipo de bases e solventes usados (Esquema 1.1.).

Wang *et al.* demonstraram que esta síntese, baseada no acoplamento de fragmentos, é um procedimento eficiente na obtenção de heteroazacalix[2]areno[2]triazinas. [11] Os

efeitos estereoquímicos e eletrônicos dos substituintes introduzidos nos átomos de azoto em ponte induzem uma alteração da configuração eletrônica e dos estados de conjugação dos átomos de azoto a que se ligam. Para determinar a influência dos substituintes no tamanho e na forma da cavidade dos azacalix[2]areno[2]triazinas [9] foram sintetizados vários tetraazacalix[2]areno[2]triazinas derivatizados nos átomos de azoto em ponte com grupos metilo (Me), benzilo (Bn) e *p*-metoxifenilo (PMP). Numa primeira abordagem, na formação do trímero foram utilizadas aminas *N*-derivatizadas com os substituintes que se pretendem introduzir com posterior ciclização. Outra alternativa testada foi através da derivatização dos átomos de azoto com grupos *p*-metoxifenilo no azacalixareno com os átomos de cloro substituídos.

A metodologia desenvolvida por Wang *et al.* [11] foi otimizada para a síntese dos azacalixarenos **4aa**, **5ac**, **5ad**, **5cc** e **5cd** (Esquema 1.2). Mais concretamente, reações à temperatura de refluxo (t.r.) da acetona conduziram a um aumento do rendimento e da celeridade da reação.

Esquema 1.2

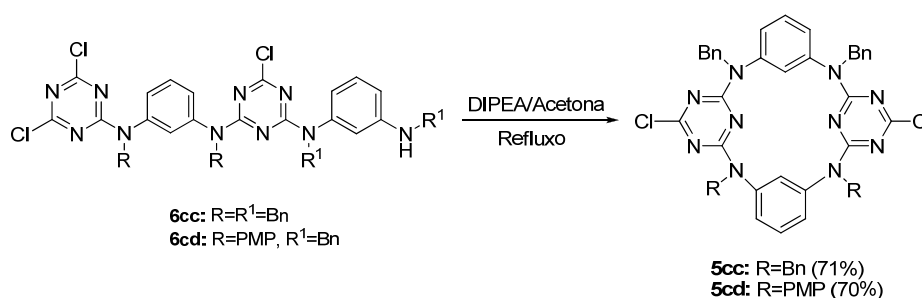


Aminas menos impedidas estereoquimicamente e mais nucleofílicas como o benzeno-1,3-diamina **1a** e *N*¹,*N*³-dibenzilbenzeno-1,3-diamina **1c**, reagem eficientemente com os trímeros **3a**, **3c** e **3d**, enquanto que aminas mais volumosas como a *N*¹,*N*³-bis(4-

metoxifenil)benzeno-1,3-diamina **1d**, mostrou ser inerte na reação de ciclização do macrociclo.

Para além dos azacalixarenos cíclicos com quatro unidades, foram também obtidos os compostos lineares **6cc**, **6cd**, **7cc** e **7cd** com maiores rendimentos quando as reações foram efetuadas à temperatura ambiente (t.a.) em vez de à t.r.. No entanto, os azacalixarenos **5cc** e **5cd** resultantes da ciclização posterior dos intermediários **6cc** e **6cd** foram conseguidos com rendimentos bastante satisfatórios (Esquema 1.3).

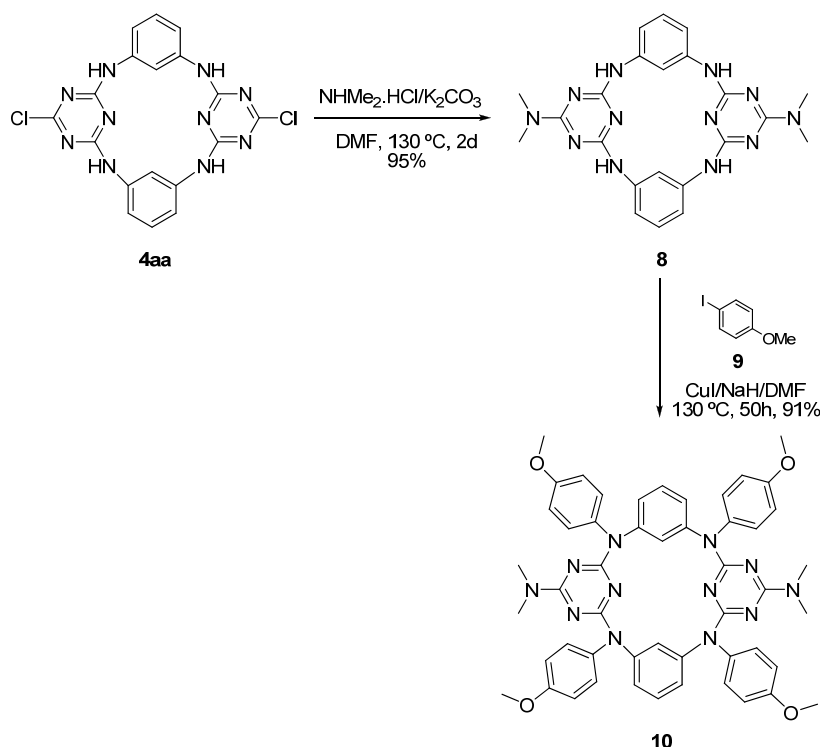
Esquema 1.3



Alternativamente, a introdução de substituintes nos átomos de azoto em ponte pode ser conseguida após ciclização do macrociclo. A partir do azacalix[2]areno[2]triazina **5aa** procederam primeiramente à substituição dos átomos de cloro das unidades de triazina por grupos dimetilamina com posterior introdução de quatro unidades de PMP nas aminas em ponte resultando o macrociclo **10** (Esquema 1.4). [9]

É de salientar a eficácia do método de ciclização S_NAr , sendo ideal na síntese de heterocalix[2]areno[2]triazinas permitindo a construção de diversos heterocalixaromáticos em grande escala e com rendimentos elevados. Os reagentes utilizados encontram-se comercialmente disponíveis e são pouco dispendiosos.

Esquema 1.4



Em geral, os macrociclos derivados de azacalix[2]areno[2]triazina adotam uma conformação 1,3-alternada, em que os anéis da triazina apresentam uma disposição espacial ligeiramente inclinada relativamente ao plano definido pelos quatro átomos de azoto em ponte quando comparados com os anéis benzênicos que estão aproximadamente perpendiculares a este plano como se ilustra na Figura 1.3. Os átomos de azoto em ponte conjugam-se preferencialmente com os anéis de triazina podendo no limite a plataforma de azacalix[2]areno[2]triazina ser vista como uma estrutura alternada resultante do arranjo cíclico das duas unidades benzênicas isoladas e das duas unidades de triazina conjugadas com aminas em ponte. Verifica-se que a substituição dos prótons das aminas em ponte de **4aa** por grupos mais volumosos como metilo (**4bb**), benzilo (**5cc**), provoca alterações significativas na distância entre os dois anéis benzênicos no bordo superior ($d_{\text{benz. sup.}}$). As distâncias $d_{\text{benz. sup.}}$ encontram-se sumarizadas na Tabela 1.1 conjuntamente com outras distâncias intramoleculares ($d_{\text{benz. inf.}}$, $d_{\text{triaz,C-Cl}}$ e $d_{\text{triaz,N}}$) utilizadas para caracterizar as dimensões da cavidade de azacalix[2]areno[2]triazina, as quais se encontram definidas na Figura 1.2.

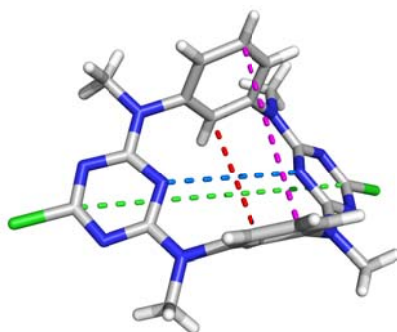


Figura 1.2. Definição das distâncias intramoleculares utilizadas na caracterização da cavidade de azacalix[2]areno[2]triazinas representadas como linhas tracejadas: a verde a distância entre os carbonos das triazinas ligados aos átomos de cloro ($d_{\text{triaz,C-Cl}}$); a azul a distância entre os átomos de azoto *endo* dos anéis de triazina ($d_{\text{triaz,N}}$); a rosa a distâncias entre os carbonos dos anéis aromáticos no bordo superior ($d_{\text{ben,sup}}$); a vermelho a distância entre os carbonos dos anéis aromáticos no bordo inferior ($d_{\text{ben,inf}}$).

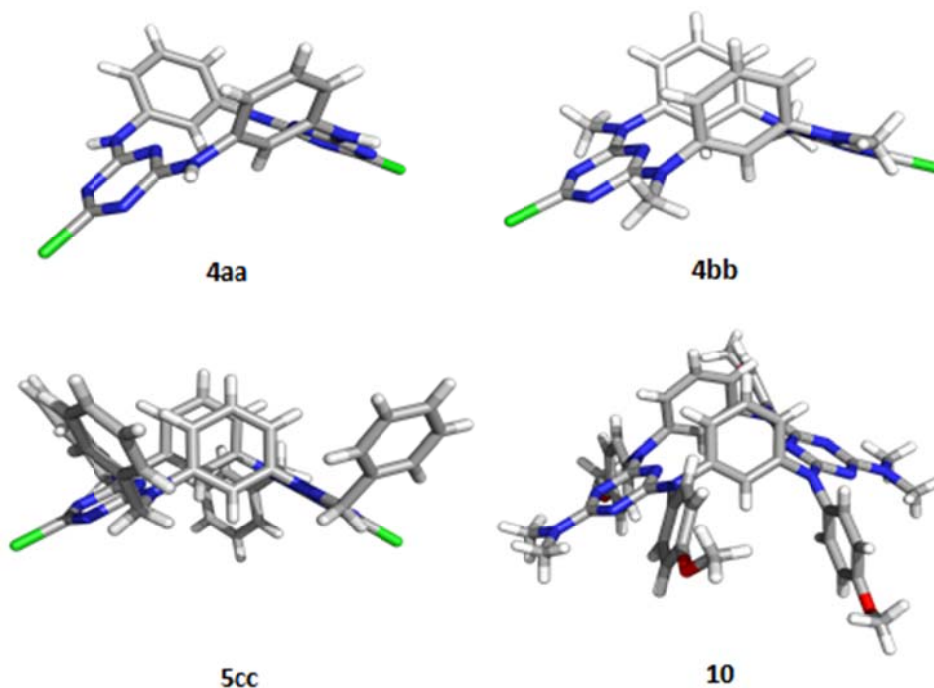


Figura 1.3. Estruturas de raios X de **4aa** (FAYZUB) , **4bb** (FAZBIS), **5cc** (YESSAR) e **10** (YESRUK). Entre parêntesis encontram-se os códigos (REFCODE) com que as estruturas foram depositadas na base de dados cristalográficos, Cambridge Structural Database.

Tabela 1.1. Distâncias (Å) na cavidade de derivados de azacalix[2]areno[2]triazina.

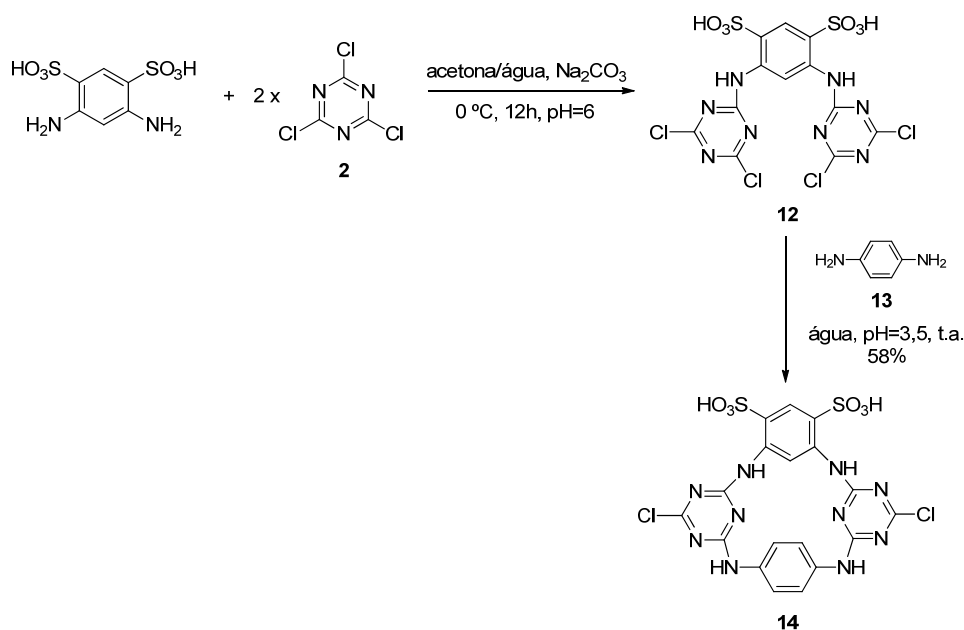
Composto	Substituintes ^{a)}	d _{benz. sup.}	d _{benz. inf.}	d _{triaz, C-Cl}	d _{triaz, N}	Ref.
4aa	R=R ¹ =H	7,392	4,217	9,035	4,648	[9]
4ab	R=H, R ¹ =Me	7,393	4,356	9,467	4,677	[11]
4bb	R=R ¹ =Me	6,046	4,289	9,465	4,721	[9]/[11]
5ac	R=H, R ¹ =Bn	5,993	4,404	9,474	4,727	[9]
5ad	R=H, R ¹ =PMP	6,763	4,480	9,690	4,684	[9]
5cc	R=R ¹ =Bn	4,031	4,650	9,344	4,816	[9]
5cd	R=Bn, R ¹ =PMP	4,269	4,572	9,863	5,095	[9]
10	R=R ¹ =PMP	3,514	4,776	9,621	4,830	[9]

^{a)}As distâncias intramoleculares encontram-se definidas na figura 1.2. Me= Metilo, Bn= benzilo e PMP= *p*-metoxifenilo

Observa-se que o valor de d_{benz. sup.} diminui com a inserção de substituintes mais volumosos como PMP sendo possível regular o tamanho da cavidade do azacalixareno através da derivatização dos átomos de azoto em ponte, apesar das restantes distâncias (d_{benz. sup.}, d_{triaz. sup.} e d_{triaz. inf.}) não sofrerem grandes alterações com os diferentes substituintes inseridos nos átomos de azoto em ponte. No macrociclo **10** os átomos de cloro das triazinas foram substituídos por grupos dimetilamina o que também influencia as dimensões da cavidade. [11, 15] Adicionalmente, os efeitos de empacotamento no estado sólido podem modificar as dimensões da cavidade dos calixarenos.

A síntese de corantes com aplicação na indústria têxtil baseados em azacalix[2]areno[2]triazinas sulfonados solúveis em água a partir de cloreto cianúrico **2** foi patenteada. [14] Através de uma reacção de S_NAr entre o ácido 1,3-benzeno-(4,6-diamino)dissulfónico **11** e a triazina **2** obteve-se o trímero intermediário bis-diclorotriazinilo **12**, solúvel em água (Esquema 1.5), que foi utilizado sem purificação prévia para formar o azacalixareno **14**.

Esquema 1.5



Através de uma abordagem semelhante à usada para a síntese do macrociclo **14**, produziram-se derivados de azacalix[2]areno[2]triazina contendo resíduos de ácido 7-diazenilnaftaleno-1,3,6-trissulfônico **15**, **16**, **17** e **18** (Figura 1.4).

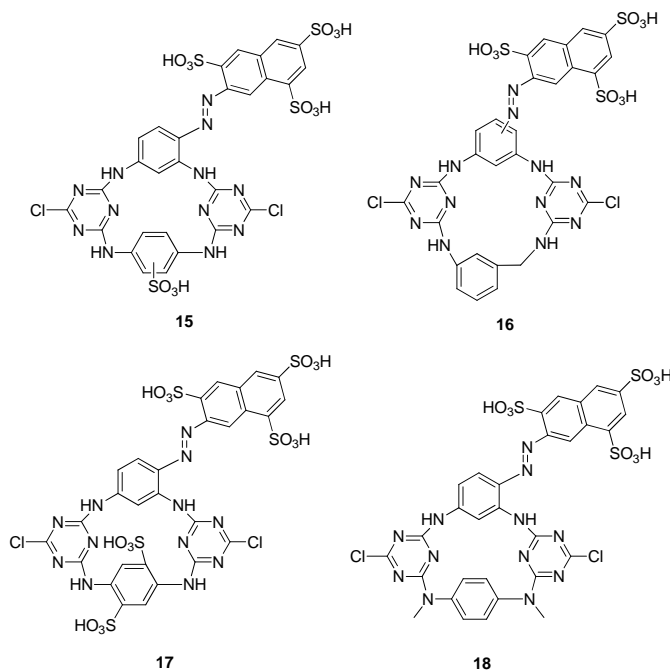


Figura 1.4. Estrutura dos azacalix[2]areno[2]triazinas derivatizados no anel benzênico com ácido 7-diazenilnaftaleno-1,3,6-trissulfônico **15**, **16**, **17** e **18**.

Na mesma patente foi também apresentada a síntese de azacalix[2]areno[2]triazinas derivatizados nos átomos de cloro dos anéis de triazina, **20** (Esquema 1.6) e **21** (Figura 1.5).

Esquema 1.6

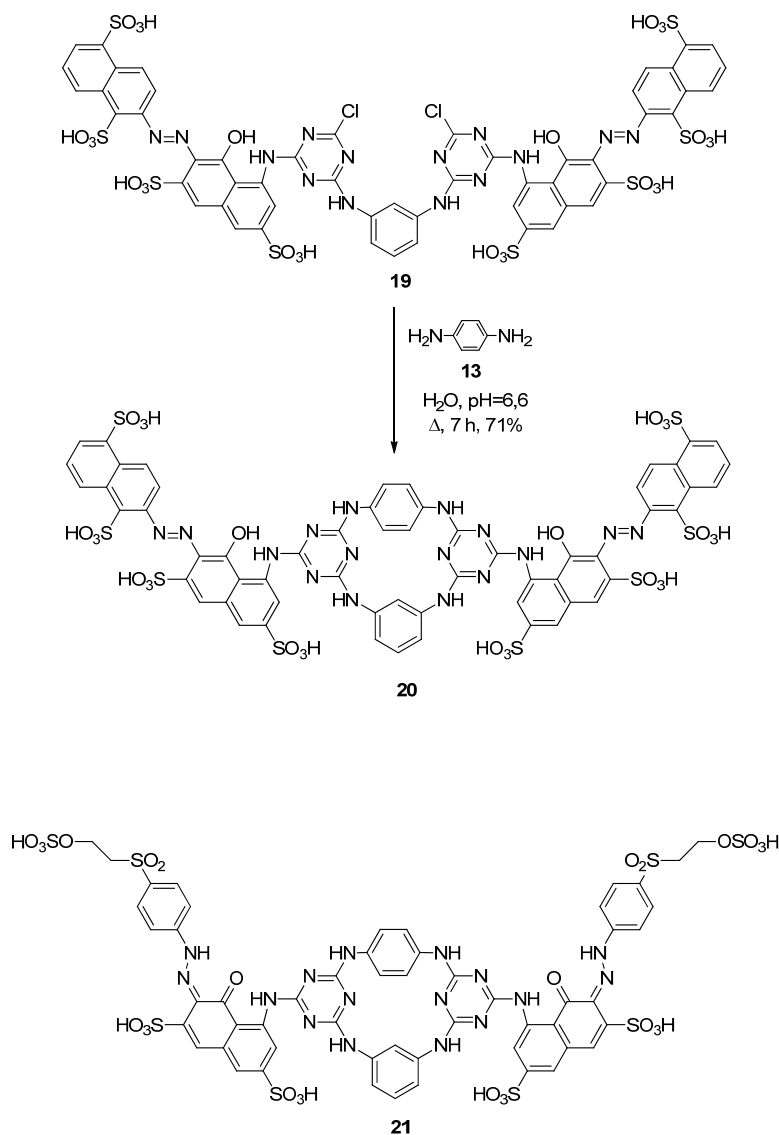
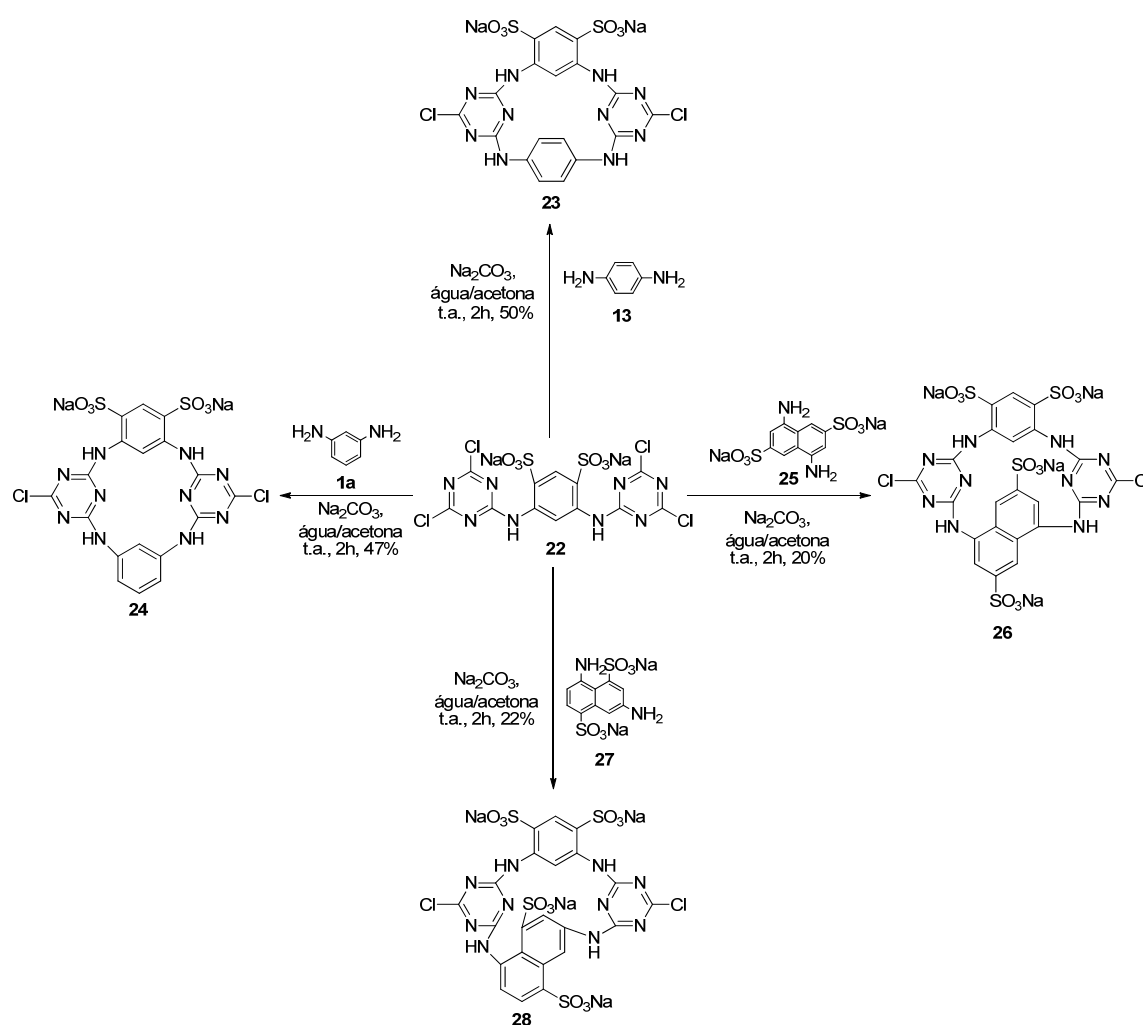


Figura 1.5. Estrutura do corante azacalix[2]areno[2]triazina derivatizado nos átomos de cloro da unidade de triazina com ácido 7-diazenilnaftaleno-1,3,6-trissulfônico **21**.

Com base no tipo de macrociclos sulfonados sintetizados na patente anterior, o grupo de Clayden [12, 13], apresentou novos azacalix[2]areno[2]triazinas sintetizados a partir do trímero intermediário **22**. A adição de um pequeno excesso de diaminas aromáticas, *p*- ou

m-fenilenodiamina **13** ou **1a**, respetivamente, e das naftalenodiaminas sulfonadas **25** ou **27**, com consumo total do trímero **22**, obtiveram os azacalixarenos sulfonados na forma de sais de sódio, **23** e **24** com bons rendimentos. Seguindo o mesmo procedimento sintético utilizado para os macrociclos dissulfonados **23** e **24**, não foi possível isolar os respetivos tetrassulfonados, **26** e **28** dos respetivos produtos secundários acíclicos (Esquema 1.7).

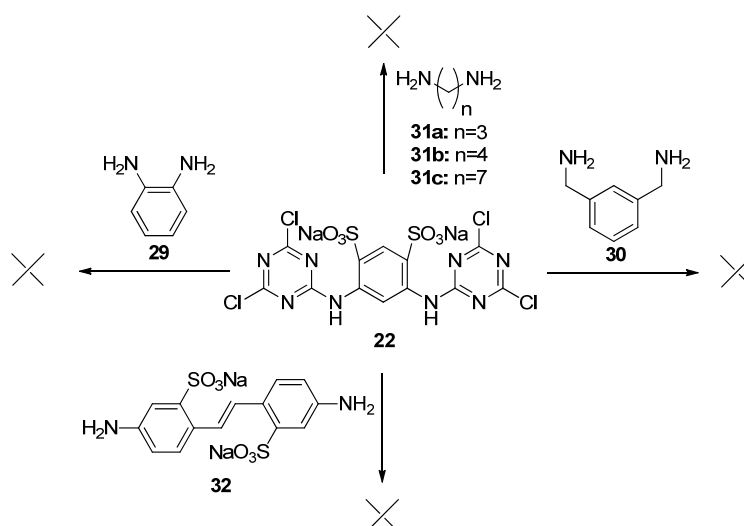
Esquema 1.7



A orientação *para* e *meta* dos grupos amina em **13** e **1a**, respetivamente, permitiu a formação de derivados sulfonados azacalix[2]areno[2]triazinas com bons rendimentos mostrando que a distância entre os dois grupos amina é adequada para a ciclização. Quando se usaram as aminas **29-32**, a reacção de ciclização com o trímero intermediário

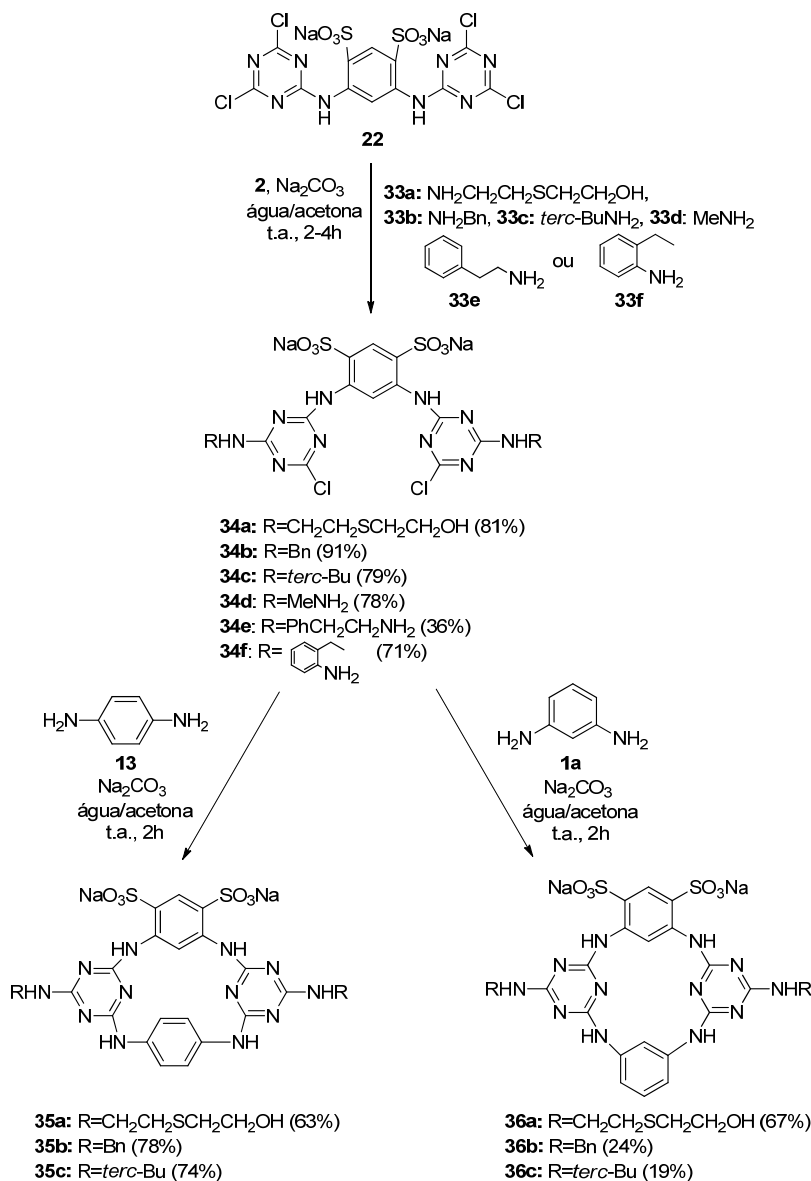
na forma de sal de sódio **22** não ocorre, provando que a eficácia da ciclização depende fortemente da estrutura das aminas envolvidas (Esquema 1.8).

Esquema 1.8



Alternativamente, a funcionalização dos azacalixarenos sulfonados na forma de sais de sódio foi conseguida através da substituição de um dos átomos de cloro de cada unidade de triazina do trímero intermediário **22** por aminas, **33a-f**, com posterior ciclização dos trímeros resultantes, **34a-f**, com *m*- e *p*-fenilenodiaminas, **1a** e **13**. Apenas se usaram os trímeros **34a-c** para reagir com as diaminas **13**, **1a** e **30** e verificaram que com as *p*- e *m*-diaminas, **13** e **1a**, respetivamente, obtiveram-se os azacalixarenos sulfonados **35a-c** e **36a-c** com bons rendimentos. Na reação com a diamina **30** apenas se obtiveram vestígios de compostos cíclicos que não conseguiram isolar (Esquema 1.9).

Esquema 1.9



As propriedades físico-químicas destes azacalix[2]areno[2]triazinas foram alteradas com a substituição dos átomos de cloro das unidades de triazina. [12, 13] Os azacalixarenos **35a** e **36a** apresentaram maior solubilidade em água que os seus análogos **23** e **24**. Anelli *et al.* [16] verificaram que a introdução de polietilenoglicol (PEG) nas unidades de triazina provocou uma diminuição no ponto de fusão e aumentou a solubilidade destes compostos em solventes orgânicos. Também Wang [9, 11] demonstrou que, através da substituição dos átomos de cloro de azacalix[2]areno[2]triazinas semelhantes por aminas

foi possível regular o tamanho da cavidade do azacalixareno e aumentar a solubilidade destes compostos em solventes apolares.

1.2 Estudos de associação através de titulações de RMN de ^1H

O estudo das interações intermoleculares em sistemas supramoleculares pode ser efetuado, através de técnicas espectroscópicas como a fluorescência, a ressonância magnética nuclear (RMN) e o UV-visível, sendo a titulação por RMN de ^1H a técnica mais comum para o cálculo das constantes de associação (K). [17]

Na titulação por RMN de ^1H observam-se as alterações que ocorrem nos desvios químicos dos sinais do recetor ao serem adicionadas pequenas quantidades de substrato. Os valores de desvios obtidos são ajustados e comparados a modelos de associação matemáticos para que se obtenham dados sobre o sistema, tais como, constantes de associação, K , e estequiometria (1:1, 1:2, etc.). As constantes de associação das entidades supramoleculares formadas são calculadas a partir dos valores de concentração das espécies em solução e dos desvios químicos respetivos recorrendo a software apropriado como WinEqNMR [18] e HypNMR. [19]

1.2.1 Reconhecimento molecular por calix[4]arenos

Os recetores baseados numa estrutura do tipo calixareno têm sido amplamente estudados como plataformas de reconhecimento molecular de aniões uma vez que estes compostos permitem uma organização tridimensional dos grupos que participam na associação com o substrato. [20, 21] A introdução de grupos aceitadores e dadores de hidrogénio nos bordos superiores ou inferiores do calixareno afeta profundamente as suas propriedades de associação com substratos de interesse químico e biológico. [22]

Até à data não foram publicados estudos de reconhecimento molecular entre azacalix[2]areno[2]triazinas e qualquer tipo de substrato através da técnica de RMN de

^1H . Neste contexto, este capítulo centrar-se-á nos estudos de associação através de titulação por RMN de ^1H em sistemas entre recetores do tipo calix[4]areno e sais de aniões que foram estudados no âmbito desta tese.

1.2.1.1 Derivados de ácidos carboxílicos como substratos de associação

A escolha de aniões derivados de ácidos carboxílicos (Figura 1.6) como substratos para a associação com calixarenos reside no facto de grande parte destes compostos estarem envolvidos em vários processos biológicos [23] e químicos de reconhecimento molecular. Além disso, são também usados na indústria alimentar e farmacêutica e encontram-se presentes na composição de muitos pesticidas e herbicidas, desregulando os ciclos de vida aquáticos. [24-27] Mais concretamente, o ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico é usado na manufatura de plásticos, fibras, resinas hidrossolúveis, etc; o ácido oxálico é um agente purificante dos derivados da oxitetraciclina e do cloranfenicol; o ácido succínico é utilizado como aditivo nas indústrias farmacêutica e alimentar; os ácidos benzóico, isoftálico, ftálico e tereftálico são de grande importância nas indústrias do papel, cosméticos, plásticos, corantes e tintas. [28]

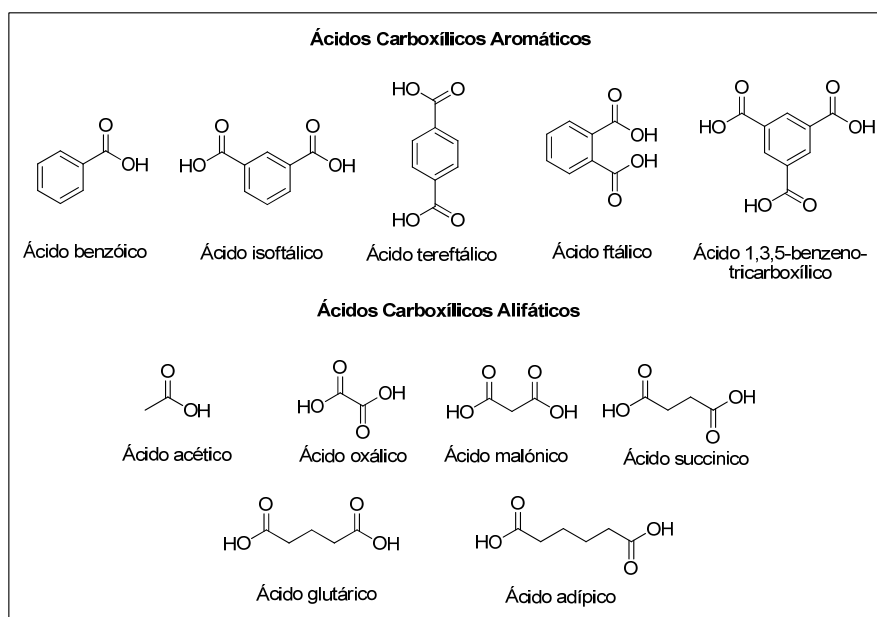


Figura 1.6. Ácidos carboxílicos aromáticos e alifáticos.

Beer *et al.* tem dado um vasto contributo científico no estudo das interações intermoleculares entre calix[4]arenos e vários carboxilatos através da técnica de RMN de ^1H . O seu trabalho nesta área focou-se na síntese de vários recetores de calix[4]areno baseados em bis(cobalticínio) e tendo todos eles como contra ião o PF_6^- , **37-40** (Figura 1.7). O recetor **37** baseia-se em duas unidades de bis(cobalticínio) ligadas no bordo superior através de grupos amida e na parte inferior do recetor os grupos $-\text{OH}$ dos dois fenóis funcionalizados encontram-se na forma de éteres metílicos. [29] O recetor **38** assemelha-se estruturalmente ao recetor **37** com a diferença que em vez de grupos éter de metilo possui grupos tosilo (Tos). [30] No caso do recetor **39** são os anéis que possuem os grupos Tos no bordo inferior que se encontram funcionalizados com cobaltocínio em ponte no bordo superior, [31] enquanto que no recetor **40** se encontram funcionalizados com grupos bis(cobalticínio). [30] O estudo da capacidade do recetor **37** em reconhecer dicarboxilatos tais como oxalato (oxa^{2-}), malonato (mal^{2-}) e adipato (ad^{2-}) na forma de sais de tetrabutilamónio, em acetona- d_6 , [29] mostrou que em todos os casos ocorreu a formação de entidades supramoleculares com estequiometria 1:1. Enquanto para o caso do ad^{2-} foi observado um deslocamento significativo dos protões H4 e H5 do recetor, mostrando que a associação ocorre na parte superior do recetor, no caso dos aniões oxa^{2-} e mal^{2-} , foram observadas variações de menor magnitude nos sinais dos mesmos protões. Os estudos de associação dos recetores **38**, **39** e **40** foram realizados para os aniões acetato (ac^-) e benzoato (bz^-) na forma de sais de tetrabutilamónio, entre outros, em DMSO-d_6 . [30, 31] Para o recetor **39** observou-se que a perturbação dos sinais relativos aos protões das amidas e dos ciclopentadienilos sugerem que a associação ocorre na vizinhança do bordo superior do recetor. [31] As entidades supramoleculares formadas apresentaram uma estequiometria de 1:1 e, através dos valores de K obtidos, inferiram acerca da influência da posição dos grupos Tos situados na zona inferior do calixareno na interação entre os grupos de ligação existentes no bordo superior do recetor e do substrato. Neste contexto, as constantes de associação são muito superiores quando os grupos Tos estão diretamente ligados ao anel aromático que possui o grupo de reconhecimento molecular. [30] Mais concretamente, no caso dos recetores **39** e **40** foram calculados valores de K de, respetivamente, 41520 M^{-1} e 21000 M^{-1} para a

associação com ac^- , e 38400 M^{-1} e 4025 M^{-1} para a associação com bz^- . No caso do recetor **38** foram determinados valores de K de 820 M^{-1} e de 620 M^{-1} para a associação com ac^- e bz^- , respetivamente. Deste estudo conclui-se que a formação de entidades supramoleculares mais estáveis ocorre na presença de calix[4]arenos com apenas um grupo cobalticínio em ponte.

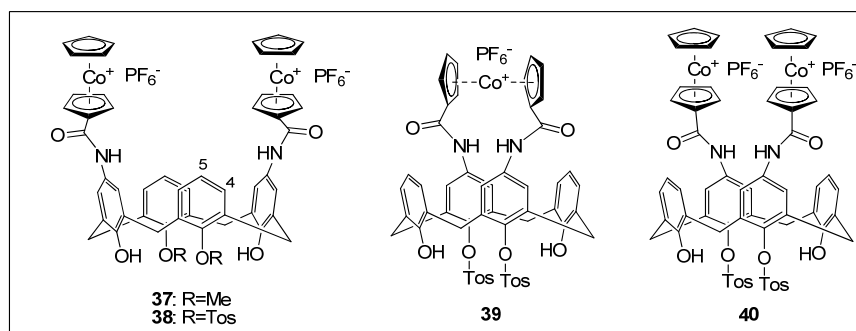


Figura 1.7. Recetores baseados em bis(cobalticínio) **37-40**.

Loeb *et al.* [32] sintetizaram recetores do tipo bis(amido)calix[4]areno que se encontram funcionalizados nas posições alternadas do bordo superior com grupos amida, $-\text{NHC(O)X}$, de modo a poderem inferir acerca do efeito da eletronegatividade na capacidade de associação com aniões carboxilato (sais de tetrabutylamónio dos ácidos benzóico, acético, oxálico, isoftálico, tereftálico e fumárico) (Figura 1.8).

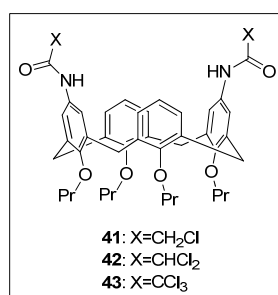


Figura 1.8. Recetores do tipo bis(amido)calix[4]areno **41, 42 e 43**.

Através dos estudos efetuados em CDCl_3 com o anião bz^- verificaram que o aumento da acidez do protão da amida potencia a associação com aniões, com a exceção do recetor **43**, o qual não apresenta alterações nos desvios químicos dos protões na presença dos

vários aniões, provavelmente devido ao grande impedimento estereoquímico dos três átomos de cloro. A constante de associação mais elevada foi determinada para a entidade supramolecular recetor **42** e substrato bz^- ($K = 5160 \text{ M}^{-1}$). Curiosamente, foi observada uma alteração dos sinais dos prótons dos anéis substituídos para campo mais alto enquanto que os sinais relativos aos prótons dos anéis não substituídos deslocaram para campo mais baixo. Estes dados sugerem que o modo de interação deste anião ao recetor é feito de forma cooperativa com os dois grupos amida existentes no bordo superior do recetor, levando a que o calixareno adote a conformação “*pinched cone*” na qual os grupos amida se encontram paralelos entre si. Apenas o recetor **42** foi titulado com vários aniões mono e dicarboxilatos, tendo sido observada seletividade para o anião bz^- ($K = 5160 \text{ M}^{-1}$), uma vez que para os restantes aniões, ac^- e oxa^{2-} , as constantes de associação obtidas foram de 609 e 707 M^{-1} , respetivamente. Para os ensaios com os aniões bz^- , ac^- e oxa^{2-} foi determinada a formação de entidades recetor/substrato com estequiometria 1:1, enquanto para o iph^{2-} , tph^{2-} e fum^{2-} o modelo calculado foi de 1:2 e os valores de K foram superiores a 10^6 M^{-1} .

O grupo de Ungaro *et al.* deu um contributo fundamental para a compreensão dos fenómenos de associação supramolecular estáveis entre calixarenos com diversos aniões [31- 33] ao reportarem calix[4]arenos com uma unidade tioureia (**44** e **46**) ou ureia (**45**) no bordo superior e quatro grupos amida nos oxigénios fenólicos do bordo inferior (Figura 1.9). [31]

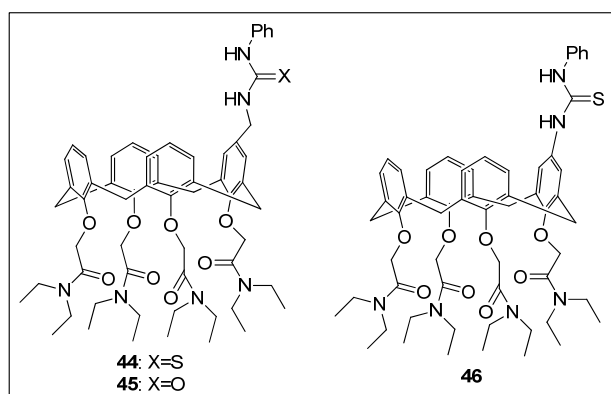


Figura 1.9. Recetores com tioureias ou ureias no bordo superior do calix[4]arenos **44**, **45** e **46**.

Estes macrociclos têm capacidade de estabelecer associações com catiões e aniões. A afinidade destes recetores na forma livre ou complexada com Na^+ foram investigadas para sais de tetrabutylamónio de ac^- e bz^- , entre outros, em DMSO-d_6 a 300K. Os sinais dos prótons do recetor **45** apresentaram pequenos desvios químicos quando associado aos aniões. Os recetores, **44** e **46** demonstraram reconhecer estes aniões, tendo sido calculada uma estequiometria para **44**/ ac^- de 1:1 (Tabela 1.2).

Tabela 1.2. Valores de K (M^{-1}) para os recetores **44**, **44Na⁺**, **46** e **46Na⁺** com os sais de tetrabutylamónio dos aniões bz^- e ac^- , em DMSO-d_6 a 300K.

Substrato	Recetor			
	44	44Na⁺	46	46Na⁺
bz⁻	175	190	250	1100
ac⁻	470	330	940	1200

Com os compostos **44** e **46** obtiveram-se valores de K superiores para o ac^- em relação ao bz^- , possivelmente devido à repulsão entre os quatro grupos amida do bordo inferior dos recetores, provocando a diminuição do tamanho da cavidade apolar e, consequentemente, da capacidade de acomodar o anião aromático bz^- para estabelecer ligação com o recetor. Deste modo, apenas os grupos tioureia ficam disponíveis para a associação com os carboxilatos. A captação do ião sódio pelos quatro grupos amida infere no aumento da rigidez da cavidade apolar do recetor e induz um pequeno efeito eletroatrator nos grupos tioureia o qual é atenuado no recetor **44** devido à presença de um grupo metileno entre o anel aromático e o grupo tioureia. Estas características são responsáveis pela variação mínima entre os valores das constantes de associações entre o recetor **44** livre e na forma complexada, ao contrário do observado para **46**, o qual estabelece associações mais estáveis na forma complexada com Na^+ através dos grupos amida do bordo inferior do calixareno.

Posteriormente, o mesmo grupo [34] reportou recetores tetrafuncionalizados no bordo superior com grupos tioureia (**47-49**), trifluoroacetamida (**50** e **51**), álcoois perfluorinados (**52**) ou álcoois com cadeias alquílicas (**53**) (Figura 1.10).

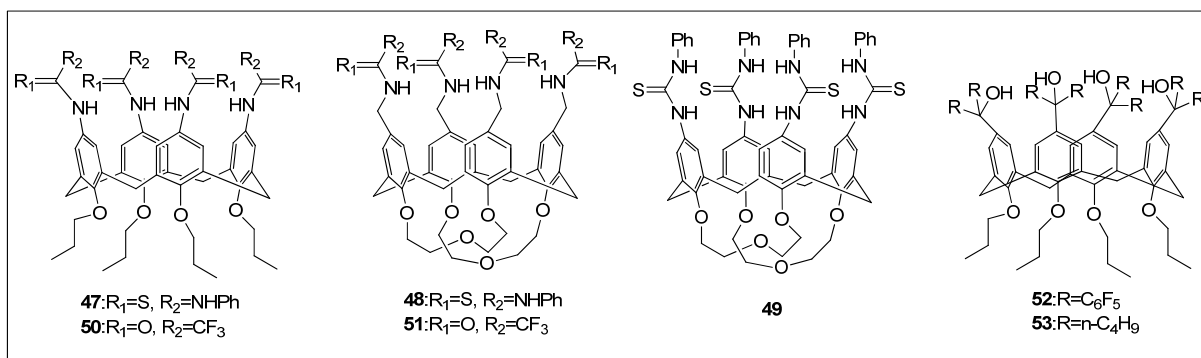


Figura 1.10. Recetores tetrafuncionalizados no bordo superior com grupos tiourea, **47-49**, trifluoroacetamida, **50 e 51**, álcoois perfluorinados, **52**, ou cadeias alquílicas, **53**.

Os recetores **47**, **50**, **52** e **53** apresentam uma estrutura flexível uma vez que possuem cadeias propano ligadas aos átomos de oxigénio dos anéis fenólicos do bordo inferior, enquanto os derivados de calix[4]areno **48**, **49** e **51** com éteres de coroa no bordo inferior apresentam uma estrutura de cone rígido. Estes recetores foram igualmente estudados na associação com os sais de tetrabutylamónio de ac^- e bz^- , entre outros, em DMSO- d_6 e $CDCl_3$ a 300K. Os estudos de associação em DMSO- d_6 comprovaram que a acidez dos prótons dos grupos tiourea, **47**, **48** e **49**, permitem efetuar ligações mais fortes com os aniões ($70 < K > 270 M^{-1}$) relativamente aos prótons dos grupos trifluoroacetamida (**50-51**) ou hidroxilo (**52-53**), uma vez que para estes últimos não se observaram desvios significativos na associação com ac^- . Para além disso, os substituintes tetrapropoxilo permitem uma flexibilidade conformacional superior entre os dois conforméres C_{2v} numa estrutura de cone achatado comparativamente aos dos éteres em coroa, o que permite a formação de associações mais fortes entre estes últimos com os aniões, especificamente, do recetor **48** relativamente ao **47**. Nos estudos de associação em $CDCl_3$ o recetor **50** apresentou valores de K superiores de $150 M^{-1}$ na associação com o ac^- e seletividade para o bz^- , $K = 580 M^{-1}$. Os recetores **51** e **53** não interagiram com nenhum dos aniões.

Ungaro *et al.* [35] também apresentaram recetores quirais do tipo peptidocalix[4]arenos, **54 a 57**, em que os grupos ácidos dos resíduos de aminoácido foram ligados no bordo superior do recetor através dos átomos de azoto e nos grupos amina terminais foram introduzidos diferentes substituintes (Figura 1.11). Foram efetuados estudos de

associação com vários aniões, entre este tipo de recetores e os aniões ac^- e bz^- , em DMSO-d_6 e CDCl_3 a 300 K. Os recetores **54** e **55** formaram associações fracas com ac^- em DMSO-d_6 , sugerindo que apenas o protão da amida diretamente ligado à estrutura do calixareno participa na ligação com o anião. Este fenómeno pode ser explicado pelo facto dos protões dos grupos amida externos estarem mais suscetíveis a efeitos de solvatação por parte do solvente polar comparativamente aos protões das amidas que estão mais próximas da cavidade apolar do calixareno. Este efeito é igualmente responsável pelos resultados obtidos nos estudos de associação do anião bz^- com os compostos **57** e **56**.

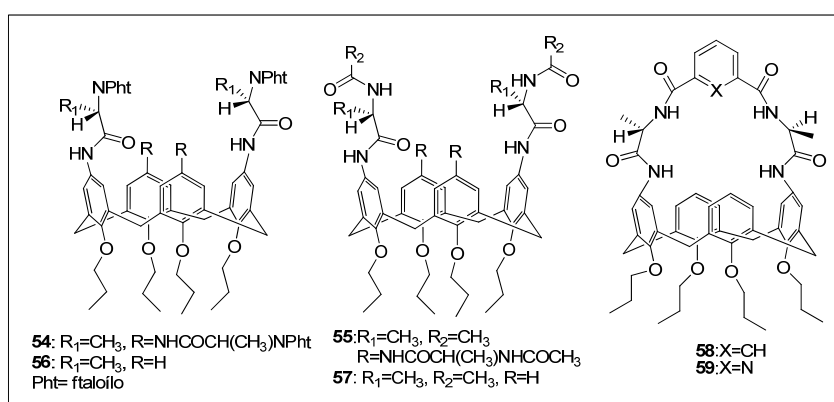


Figura 1.11. Recetores quirais do tipo peptidocalix[4]arenos **54-59**.

A associação do recetor **57** com bz^- foi mais fraca em CDCl_3 , o que não seria expectável, pois as ligações de hidrogénio criadas entre o recetor e as moléculas de solvente polar têm que ser quebradas para que ocorra a ligação entre o anião e o recetor. No decurso da titulação do recetor **57** com o bz^- observou-se um desvio acentuado dos protões dos anéis aromáticos substituídos do calixareno para campo mais baixo enquanto os protões dos anéis aromáticos não substituídos se desviaram para campo mais alto, indicando uma interconversão entre duas conformações em cone. Os baixos valores de K ($7\text{-}34 \text{ M}^{-1}$) obtidos são em parte explicados pelo facto destes recetores serem conformacionalmente flexíveis e dificultarem o estabelecimento de ligações de hidrogénio intramoleculares. Para reduzir a flexibilidade estrutural dos recetores quirais do tipo peptidocalix[4]arenos, Ungaro e o seu grupo introduziram grupos como o 2,6-diacilpiridina ou ftaloílo em ponte obtendo os recetores **58** e **59**, respetivamente. [36] O recetor **59**, que possui uma

estrutura mais rígida, apresenta constantes de associação em acetona- d_6 bastante superiores aos do seu antecessor **57** com o sal de bz^- . Os dados obtidos indiciam, quase exclusivamente, uma interação por ligações de hidrogénio entre o grupo carboxilato do anião e os grupos amida do recetor (tabela 1.3). Foi observada uma maior seletividade para o anião bz^- devido a uma estabilização adicional devido à interação de empacotamento π - π entre os núcleos aromáticos de ambas as espécies.

Tabela 1.3. Valores de K (M^{-1}) para os recetores **54-59** com os sais de tetrabutylamónio dos aniões bz^- e ac^- , em DMSO- d_6 , $CDCl_3$ ou acetona- d_6 a 300 K.

Substrato	Recetor						
	54	55	56	57	57	58	59
	DMSO- d_6	DMSO- d_6	DMSO- d_6	DMSO- d_6	$CDCl_3$	acetona- d_6	acetona- d_6
ac^-	33	34	21	19	7	7100	10500
bz^-	n.d.	12	19	n.c.	49	44000	40100

n.d.=não determinado; n.c.=não complexou.

O mesmo autor estudou as propriedades de associação de derivados de calix[4]areno, com dois grupos trifluoroetanol inseridos no bordo superior da estrutura, com grupos tetrapropoxilo (**60** e **61**) ou éteres de coroa (**62**) no bordo inferior, com sais de tetrabutylamónio de ac^- e bz^- em $CDCl_3$ a 300K (Figura 1.12). [37]

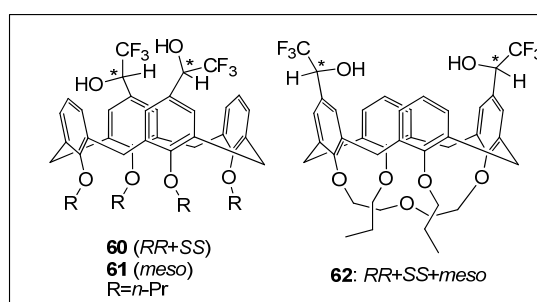


Figura 1.12. Recetores com grupos trifluoroetanol **60-62**.

Foi calculado um modelo de associação recetor/substrato de 1:1 para todas as entidades supramoleculares. O recetor **60** apresenta valores de K superiores aos do recetor **61**, 435 e 200 M^{-1} para o anião ac^- , respetivamente, e 255 e 45 M^{-1} para o anião bz^- ,

respectivamente. Estes recetores apresentam maior eficácia na associação com o anião ac^- comparativamente com o recetor **62** ($K = 45 \text{ M}^{-1}$). Estes resultados podem ser explicados tendo em conta que os derivados tetrapropoxilo **60** e **61** são conformacionalmente mais flexíveis que o recetor **62**. O composto **60**, quando comparado com outros recetores com funções álcool que não apresentam associação com o anião ac^- , mostra que a presença de grupos eletroatratores aumenta as capacidades de associação deste tipo de recetores com aniões.

O grupo de Gale publicou o estudo de associação de recetores *terc*-butilcalix[4]arenos com dois grupos bisamidino ligados ao oxigénio fenólico, no bordo inferior, sob a forma de sais de hexafluorofosfatos. [38] A capacidade de interação destes recetores foram estudados com aniões alifáticos como ac^- , mal^{2-} , succinato (suc^{2-}), glutarato (glu^{2-}), ad^{2-} e aniões aromáticos iph^{2-} e tph^{2-} , em DMSO-d_6 (Figura 1.13).

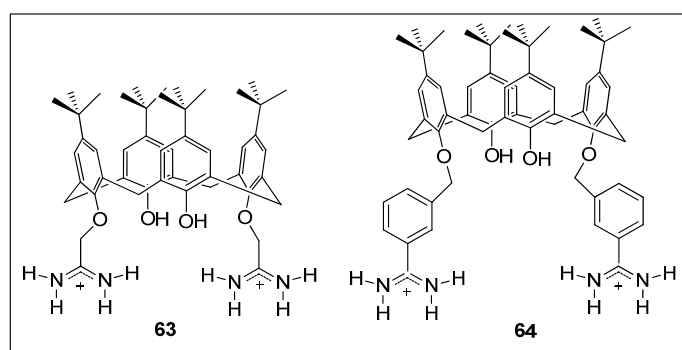


Figura 1.13. Recetores com dois grupos bisamidino **63** e **64**.

A curva de titulação obtida no estudo de interação entre o sal de ac^- com o recetor **63** correspondente a uma associação com estequiometria de 2:1, tendo sido calculados os valores de $K_1 = 990 \text{ M}^{-1}$ e $K_2 = 960 \text{ M}^{-1}$, o que indica que os grupos amidino se ligam de forma independente a cada anião. Para os restantes aniões alifáticos foram obtidas curvas de titulação indicativas da formação de entidades supramoleculares com estequiometria idêntica, mas com alguns desvios que sugerem a existência de equilíbrios múltiplos em solução. No recetor **64** os grupos amidino encontram-se mais afastados entre si, comparativamente com o recetor **63**. As curvas de titulação com os aniões alifáticos anteriormente referidas, seguindo os desvios químicos dos prótons *m*-

benzamidinos aromáticos, sugeriram um comportamento de complexação de 2:1. Na associação com o anião iph^{2-} observou-se uma inversão de comportamento, na medida em que até à adição de 1 equivalente de anião ocorre o desvio do protão em posição *para* do grupo benzamidino para campo alto e acima de 1 equivalente ocorre o deslocamento desse sinal para campo baixo. Isto poderá ser explicado pela formação de uma entidade supramolecular de 1:1 até à adição de 1 equivalente de iph^{2-} e a concentrações superiores de anião ocorrer uma estequiometria de 2:1. O mesmo comportamento não foi observado para o anião tph^{2-} .

A capacidade de associação com dicarboxilatos alifáticos e aromáticos foi também avaliada para o calix[4]areno **65** com dois grupos amidopiridinas no bordo superior e grupos tetrapropoxi no bordo inferior (Figura 1.14). [39]

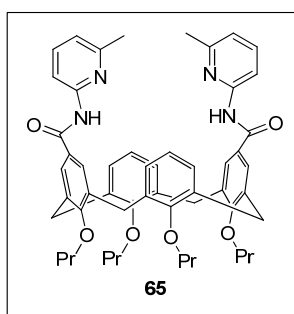


Figura 1.14. Recetor calix[4]areno derivado com dois grupos amidopiridinas **65**.

As associações estudadas com dicarboxilatos alifáticos com $n < 8$ (sendo n o número de átomos de carbono entre os grupos ácidos), apresentaram uma estequiometria de 1:1 (substrato:recetor). Foi observado um aumento consecutivo dos valores de K nos estudos com aniões com $n \leq 10$, sendo esta relação inversamente proporcional à quantidade de DMSO-d_6 em solução. Estes dados sugeriram a existência de uma cooperatividade entre os dois grupos amidopiridinas do recetor que se reorganizam, orientando-se paralelamente entre si, estabelecendo deste modo interações com os grupos carboxilato dos substratos. Este rearranjo leva a uma minimização do impedimento estereoquímico entre os grupos fenilo do recetor e a uma redução da tensão da cadeia alifática para os ácidos mais pequenos. Nos estudos envolvendo o ácido isoftálico foi calculado um valor

de K relativamente baixo para o sistema de solventes 0,5% DMSO- d_6 em $CDCl_3$, 19 M^{-1} , resultado espectável tendo em conta a escolha da mistura de solventes.

Calix[4]arenos como sensores de iões com zonas distintas para o reconhecimento de catiões e de aniões foram também sintetizados. [40] Estes recetores contêm grupos éter (**66**) ou ésteres (**67** e **68**) no bordo inferior, destinados ao reconhecimento de catiões, e grupos amidoferrocenos no bordo superior, para o reconhecimento de aniões (Figura 1.15).

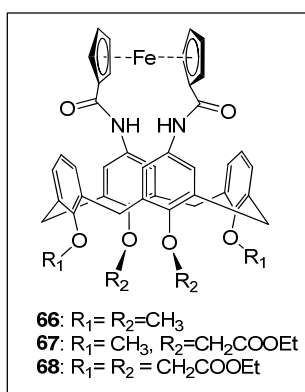


Figura 1.15. Recetores com grupos amidoferrocenos **66**, **67** e **68**.

Entre outros substratos, foram estudados o ac^- e o bz^- de tetrabutilamónio. Os desvios dos sinais dos prótons dos grupos amida foram significativos, indicando a formação de interações fortes por pontes de hidrogénio com o grupo ácido do anião. Os valores de K calculados foram sempre superiores para as entidades recetor: ac^- comparativamente às que continham bz^- , devido à maior basicidade do primeiro. Entre os três recetores sintetizados, **68** revelou ter maior afinidade para os aniões estudados. A presença de quatro grupos éster de etilo no recetor **68** confere um maior impedimento estereoquímico, proporcionando um maior grau de pré organização necessária para a estabilidade do grupo ferroceno. Para além disso, estes grupos são eletroatratores e, como tal, aumentam a acidez dos prótons dos grupos amida.

O estudo da afinidade de dois sensores fluorescentes tetraquis-4-amidofenilcalix[4]arenos, **69** e **70**, funcionalizados no bordo superior com benzenos substituídos com grupos carbamatos, foi publicada pelo grupo de Shuang (Figura 1.16)

com os aniões bz^- e ac^- , entre outros, na forma de sais de tetrabutilamônio, em CD_3CN . [41]

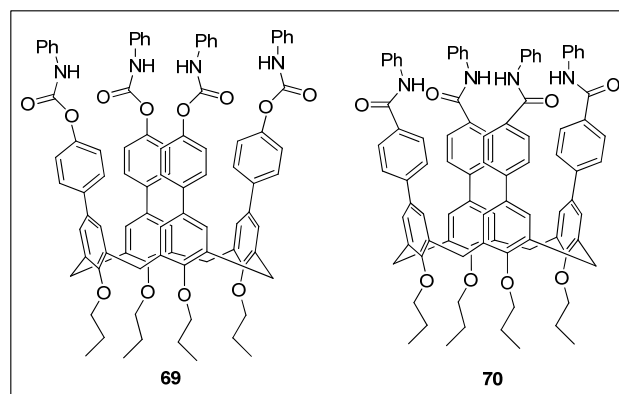


Figura 1.16. Recetores tetraquis-4-amidofenil calix[4]arenos **69** e **70**.

O alargamento e diminuição da intensidade do sinal relativo ao protão do grupo carbamato e os desvios para campo mais alto dos protões aromáticos são evidências que apontam para o estabelecimento de interações com os substratos aniônicos. Observações semelhantes foram obtidas para as associações dos aniões com o recetor **69**. Os estudos com o recetor **70** foram realizados em acetona- d_6 devido a problemas de solubilidade e observou-se um comportamento idêntico ao registado para os recetores anteriores.

Foi reportada a capacidade de associação de calix[4]arenos contendo três deles quatro grupos ureia, dois no bordo superior e dois no bordo inferior, **71**, **72** e **73**, outro com três grupos ureia no bordo superior, **74**, outros com dois grupos ureia no bordo superior, **75-81**, o recetor **82** com um grupo ureia em cada bordo, o recetor **83** com um grupo ureia no bordo superior e ainda o recetor **84** com dois grupos ureia no bordo superior e outros dois no bordo inferior (Figura 1.17). [42] Estes recetores foram estudados na interação com substratos como ac^- e bz^- de tetrabutilamônio, entre outros, em $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{CN}$ 4:1 ou $\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6$ 4:1. Em todos os casos foi determinada a formação de entidades supramoleculares com estequiometria 1:1, o que indica que ocorre cooperatividade entre os dois braços do recetor na interação com o substrato independentemente da forma, tamanho e solvatação deste último. Isto pode ser explicado pela alteração de conformação através da ligação do recetor ao primeiro anião que induz o afastamento dos restantes grupos ureia, logo impossibilitando a interação nesse local. O estudo dos

recetores **75** e **84** [43] com os mesmos aniões em $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{CN}$ 4:1, registou um comportamento bastante diferente entre ambos os recetores (Tabela 1.4).

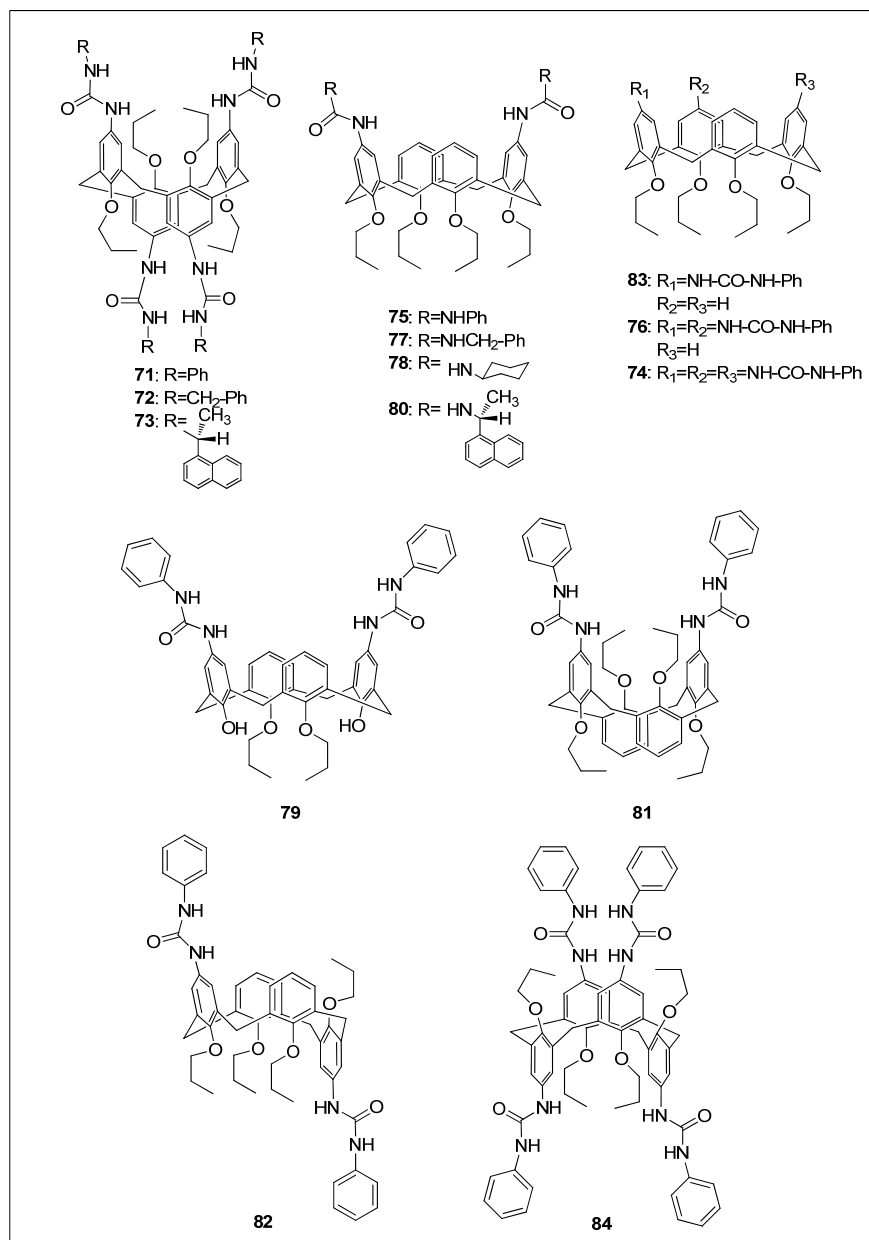


Figura 1.17. Recetores calix[4]areno com grupos ureia **71-84**.

Tabela 1.4. Valores de K (M^{-1}) para os recetores **74-84** com os sais de tetrabutylamónio dos aniões bz^- e ac^- , em $CDCl_3$ - CD_3CN 4:1 ou $CDCl_3$ -DMSO- d_6 4:1 a 300 K.

Recetor	Substrato		
	Solvente	ac^-	bz^-
71	$CDCl_3$ - CD_3CN	2200	620
	$CDCl_3$ -DMSO	1800	750
72	$CDCl_3$ - CD_3CN	1400	2100
73	$CDCl_3$ -DMSO	100	50
74	$CDCl_3$ -DMSO	889	1700
75	$CDCl_3$ - CD_3CN	4000	160000
	$CDCl_3$ -DMSO	520	2100
76	$CDCl_3$ -DMSO	1200	1300
77	$CDCl_3$ - CD_3CN	5800	6200
78	$CDCl_3$ - CD_3CN	1400	1700
79	$CDCl_3$ -DMSO	250	130
80	$CDCl_3$ - CD_3CN	90	8400
81	$CDCl_3$ - CD_3CN	$>10^6$	$>10^6$
	$CDCl_3$ -DMSO	920	3500
82	$CDCl_3$ - CD_3CN	2000	1700
83	$CDCl_3$ - CD_3CN	3000	1500
84	$CDCl_3$ - CD_3CN	2110	1800

A seletividade do recetor **75** para bz^- ($K = 160000 M^{-1}$) em relação a ac^- ($K = 4000 M^{-1}$) em $CDCl_3$ - CD_3CN pode ser devido a interações do tipo π - π entre os anéis aromáticos do anião bz^- e do calixareno, as quais não ocorrem no recetor **71** devido ao impedimento estereoquímico que os grupos propoxilo provocam. No recetor **78** a unidade do ciclohexilo encontra-se ligada ao átomo de azoto do grupo ureia através de um carbono sp^3 , conferindo maior flexibilidade ao substituinte comparativamente com a unidade do fenilo do recetor **75**, obtendo-se por isso valores de K inferiores. Os restantes recetores foram estudados em $CDCl_3$ -DMSO- d_6 , o que levou à perda de cooperatividade entre os grupos ureia e da interação π - π pelo aumento da solvatação dos grupos aromáticos. Consequentemente, não foi observada seletividade para nenhum dos substratos

estudados nestas condições. O recetor **80** é uma combinação de dois fatores estudados separadamente nos recetores **77** e **78**, isto porque o grupo benzilureia se encontra ligado a um carbono secundário. Esta conjugação de fatores leva à perda da capacidade de associação do recetor **80** com o anião ac^- ($K = 90 \text{ M}^{-1}$), mas eleva essas capacidades com o bz^- ($K = 8400 \text{ M}^{-1}$). O papel do substituinte R foi analisado através dos dados obtidos nos estudos com os recetores **71**, **77**, **78** e **80**. Através do recetor **71** verificaram que a perda de interação entre os prótons aromáticos *orto* e a flexibilização das unidades aromáticas são, simultaneamente, fatores que estão em jogo. Em geral, observaram que os recetores tetrassubstituídos com uma conformação 1,3-alternada, **71**, **72**, **73** e **84**, se comportam como recetores monotópicos e que apenas uma das cavidades é para a associação com o anião. O estudo e comparação da capacidade de associação de todos os recetores anteriores permitiu sintetizar um novo e mais eficiente recetor ($K > 10^6$) com conformação 1,3-alternada, **81**, contendo dois grupos ureia no bordo superior do recetor.

Na sequência dos recetores anteriores, Pavel *et al.* estudaram o efeito dos substituintes R ligados aos grupos ureia (fenilo **85**, benzilo **86**, sulfonilbenzeno **87**, benzoílo **88**, cloroacetilo **89**, ou *p*-nitrofenilo **90**) na capacidade de associação de calix[4]arenos substituídos nos anéis 1,3- com duas unidades de ureia acopladas no bordo superior do recetor (Figura 1.18). [44] Os compostos **85** a **90** foram estudados como recetores de sais de tetrabutilamónio de ac^- e bz^- , entre outros, em $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{CN}$ 4:1.

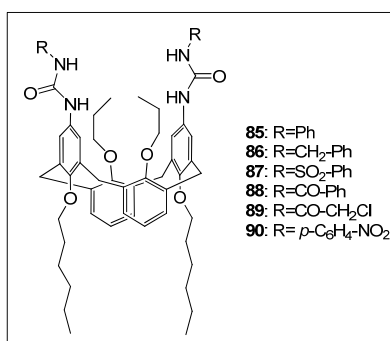


Figura 1.18. Recetores calix[4]areno com dois grupos ureia no bordo superior **85-90**.

As entidades supramoleculares formadas com os recetores **85**, **87** e **90** com o anião bz^- apresentaram constantes de associação superiores a 10^6 M^{-1} e estequiometria de 1:1 (Tabela 1.5).

Tabela 1.5. Valores de K (M^{-1}) para os recetores **85-90** com os sais de tetrabutylamónio dos aniões bz^- e ac^- , em $CDCl_3$ - CD_3CN 4:1 a 298 K.

Substrato	Recetor					
	85	86	87	88	89	90
ac^-	35000	5700	10^5	a)	3900	80000
bz^-	$>10^6$	6000	$>10^6$	1700	800	$>10^6$

a) Não se observaram alterações significativas nos desvios químicos do recetor.

O composto **88**, que possui um grupo carbonilo entre o grupo ureia e o anel aromático, na associação com os aniões apresentou alterações muito pequenas nos desvios químicos dos sinais dos prótons do recetor. Para o ligando **89** foi observada seletividade para o carboxilato ac^- ($K = 3900 M^{-1}$) em relação ao bz^- ($K = 800 M^{-1}$). Comparando recetores de conformações diferentes verificaram que, o composto **85**, que adota uma conformação 1,3-alternada, apresenta valores de K muito superiores aos obtidos para o recetor **75** ($K = 4000 M^{-1}$ para o ac^- e $K = 160000 M^{-1}$ para o bz^-), que apresenta uma conformação em cone. [43] Regra geral, a imobilização da estrutura na conformação 1,3-alternada em solventes apolares permite aumentar a eficiência da associação com aniões comparativamente a estruturas com conformação em cone pois confere maior rigidez ao recetor, promovendo estabilidade à ligação de hidrogénio formada com o anião.

Foi apresentado o estudo da capacidade associativa dos bis(*N*-imidazolil)calix[4]arenos **91** e **92**, sob a forma de sais de hexafluoreto de fósforo e com duas unidades imidazole com cadeias *N*-alquílicas no bordo superior e com quatro grupos propoxilo no bordo inferior, com sais de tetrabutylamónio ac^- , bz^- e mal^{2-} (Figura 1.19). [45]

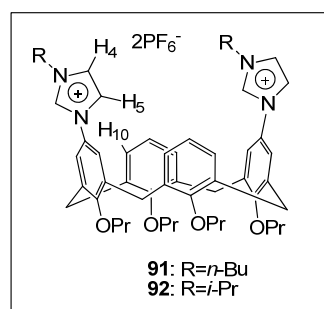


Figura 1.19. Recetores bis(*N*-imidazolil)calix[4]arenos **91** e **92**.

Em CD_3CN , a adição dos aniões provocou desvios significativos, para campos mais baixos, nos sinais dos prótons do anel de imidazole do recetor **91**, sugerindo a ocorrência de ligações de hidrogénio do tipo $(\text{C-H})^+\cdots\text{anião}$. Também foi observada a separação dos sinais relativos aos prótons H-4 e H-5, embora apenas o último apresente pequenos desvios para campos mais altos, o que indica uma alteração da conformação inicial. A desblindagem do sinal do próton H-10 confirmou esta suspeita, sugerindo que o calixareno **91** adopta uma conformação “pinched cone” com os anéis substituídos paralelos quando se estabelecem associações com os aniões. Nestas condições, todos os aniões estabelecem uma estequiometria com o recetor de 1:1 e o valor de constante de associação mais elevada foi determinada para o mal^{2-} ($K = 1142 \text{ M}^{-1}$), seguida do bz^- ($K = 404 \text{ M}^{-1}$) e o valor mais baixo para o ac^- ($K = 232 \text{ M}^{-1}$). Os dados obtidos com **92** mostraram uma estequiometria de 1:2 com mal^{2-} e ac^- . As associações formadas para este último possuíam K_1 elevados e K_2 moderados, devido aos grupos isopropilo perturbarem a interação recetor-anião. Em $\text{DMSO-}d_6$, devido ao carácter mais polar do solvente, foram calculados valores de K mais altos para as associações **91**: bz^- ($K_1 = 5804 \text{ M}^{-1}$, $K_2 = 22 \text{ M}^{-1}$) e uma estequiometria de associação de 1:2 devido ao efeito de solvatação do solvente nas unidades de imidazole. Nos estudos envolvendo o mesmo recetor e ac^- e mal^{2-} não foi possível determinarem com exatidão a estequiometria das entidades formadas. Para **92**, os estudos efetuados em $\text{DMSO-}d_6\text{-CD}_3\text{CN}$ (9:1) mostraram uma estequiometria recetor/substrato de 1:2 para todos os aniões estudados com valores elevados de K_1 para o ac^- ($K = 1119 \text{ M}^{-1}$) e mal^{2-} ($K = 1003 \text{ M}^{-1}$) e um valor bastante mais baixo para o bz^- ($K = 121 \text{ M}^{-1}$).

1.2.1.2 Aminoácidos e derivados como substratos de associação

Devido à sua enorme importância em sistemas químicos e biológicos e na síntese de vários fármacos, os aminoácidos são um dos candidatos preferenciais na avaliação da capacidade de reconhecimento intermolecular por parte de recetores artificiais. [22] O

reconhecimento quiral de α -aminoácidos por parte destes recetores tem tido um interesse crescente e tem sido alvo de vários estudos científicos. Os aminoácidos abordados ao longo desta introdução estão representados na Figura 1.20.

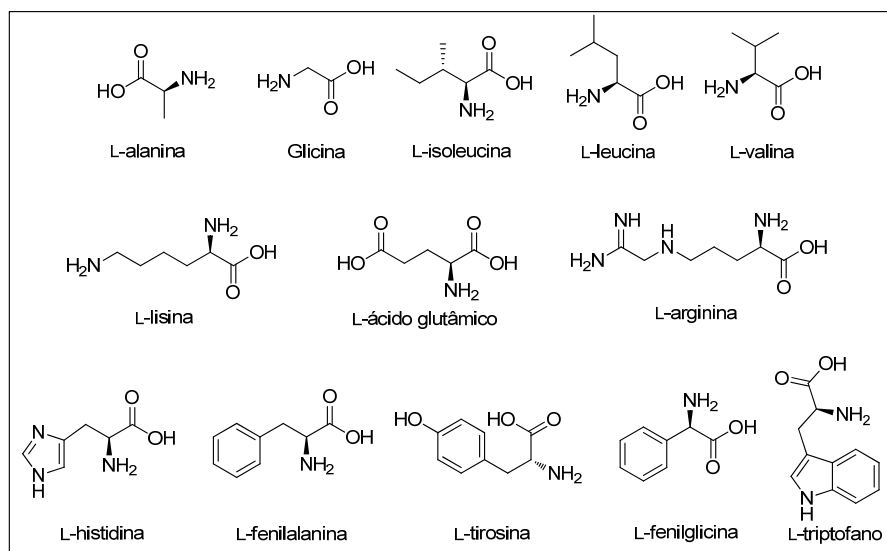


Figura 1.20. Estrutura dos L-aminoácidos estudados no reconhecimento molecular com recetores derivados de calix[4]arenos.

Coleman *et al.* investigaram as interações do recetor *p*-sulfonatocalixareno, **93**, com vários aminoácidos em D₂O (Figura 1.21).

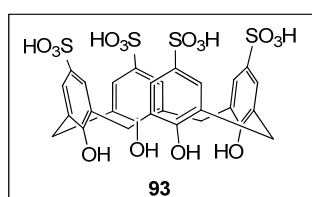


Figura 1.21. Recetor *p*-sulfonatocalixareno **93**.

Num primeiro estudo [46] testou os aminoácidos L-lisina e L-arginina como substratos em que observou que se formavam entidades supramoleculares de 1:1 recetor:substrato, com valores de constantes de 1700 e 760 M⁻¹ a pH 2 e 8 para a L-lisina e de 3900 e 1490 M⁻¹ a pH 2 e 8 para a L-arginina. No caso da associação com a L-lisina, a cadeia carbonada do aminoácido insere-se na cavidade do recetor, adotando uma conformação dobrada

pouco usual. Posteriormente, [47] estudos de associação em MeOD com uma gama mais variada de aminoácidos no mesmo solvente a pH 2 e 8 revelaram valores de K com estes substratos ligeiramente superiores aos obtidos pelo grupo de Arena [48] ($16\text{--}63\text{ M}^{-1}$) mas com variações de desvios químicos semelhantes aos observados anteriormente para a L-lisina e L-arginina. [49] A pH 2 os valores de K obtidos foram superiores aos calculados a pH 8, devido à diminuição das interações repulsivas entre os grupos carboxilato dos substratos e os grupos sulfonato do calixareno a um pH ácido. [47] Os estudos de associação com os aminoácidos L-alanina, L-valina e L-isoleucina em MeOD mostraram que as entidades formadas obedecem a uma estequiometria de 1:1. Para concentrações muito baixas de anião o modelo de associação mais adequado é a interação 2:1 recetor:substrato. Este estudo reforça a ideia de que a presença dos grupos *p*-sulfonato promove a inserção das cadeias apolares dos aminoácidos nas cavidades do recetor, aumentando assim a interação entre eles. As constantes de associação calculadas demonstraram que o tamanho da cadeia apolar é um fator preponderante na estabilidade da entidade supramolecular. Aminoácidos com cadeias alifáticas maiores, L-isoleucina ($K = 25118\text{ M}^{-1}$), apresentam valores de K superiores aos que possuem cadeias mais pequenas, L-alanina ($K = 8912\text{ M}^{-1}$) e L-valina ($K = 15135\text{ M}^{-1}$). [47]

Os calix[4]arenos com quatro grupos sulfato no bordo superior e no bordo inferior grupos hidroxilo, cadeias de dietiléter ou grupos ácidos, **94–98**, foram avaliados na interação com vários aminoácidos em condições fisiológicas (pH= 7,3) (Figura 1.22). [50] Através do estudo de associação concluíram que, no caso dos aminoácidos com cadeias apolares compridas ocorre a sua inserção na cavidade do recetor permitindo que se formem entidades supramoleculares, acontecendo o mesmo para os aminoácidos aromáticos (L-fenilalanina, L-tirosina e L-histidina).

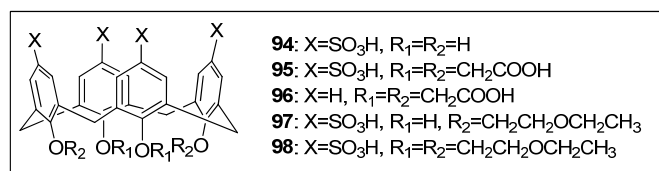


Figura 1.22. Recetores calix[4]arenos *p*-sulfonados **94–98**.

No caso da L-alanina não observaram a formação de associações com nenhum dos recetores. Este comportamento poderá ser explicado pelo facto da parte apolar deste aminoácido ser demasiado pequena para que possa interagir com o interior apolar do recetor. A presença dos grupos sulfonato no bordo superior do recetor permite estabelecer interações com os aminoácidos e foi comprovada com os estudos realizados com o recetor **96**. Verificaram que não se formaram entidades supramoleculares com nenhum aminoácido para este recetor. Para os recetores **94**, **95** e **97** as associações com os restantes aminoácidos originaram valores de K entre os 16 e os 79 M^{-1} .

Vários peptidocalix[4]arenois quirais ligados no bordo inferior com diferentes tamanhos de cadeias carbonadas entre as duas unidades de (*S*)- ou (*R*)-*N*-tosilalanina e o anel aromático, **99**, **100** e **101**, (Figura 1.23), [51], foram estudados como recetores de associação com o sal de tetrabutylamónio do aminoácido (*S*)-*N*-tosilalanina em $CDCl_3$. Confirmaram que todas as entidades supramoleculares formadas obedeciam a uma estequiometria de recetor/substrato de 1:1. Os valores de K foram bastante superiores para o caso do recetor **99**, 4836 M^{-1} , em relação ao recetor **100**, 1626 M^{-1} , devido ao facto da cadeia carbonada do bordo inferior do **99** ser mais pequena que a do recetor **100**. A interação do anião (*S*)-*N*-tosilalanina com um recetor mais lipofílico, **101**, originou um valor de $K = 6924 M^{-1}$. Os autores afirmam que estes valores estão de acordo com os obtidos para o recetor **59** anteriormente apresentado (Figura 1.11) [36], que continha no bordo superior unidades de L-alanina, para associações com o anião do aminoácido (*S*)-*N*-acetilalanina, 4900 M^{-1} (acetona- d_6).

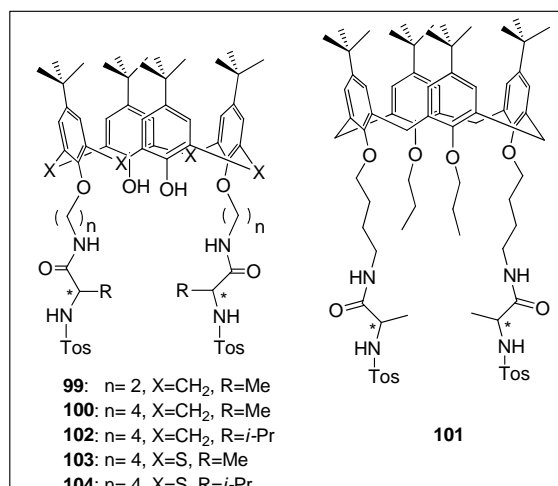


Figura 1.23. Recetores peptidocalix[4]areno quirais **99-102** e tiocalix[4]arenos **103** e **104**.

A associação com **59** é mais forte para os sais dos aminoácidos aromáticos (*S*)-*N*-acetilfenilalanina ($K = 7900 \text{ M}^{-1}$) e (*R*)-*N*-acetilfenilalanina ($K = 10500 \text{ M}^{-1}$) em comparação com as dos aminoácidos alifáticos (*R*) e (*S*)-*N*-acetilalanina e *N*-acetilglicina (valores de K entre 4900 e 6200 M^{-1}). Para os aminoácidos aromáticos também ocorre a contribuição das interações $\pi\text{-}\pi$ para além das que ocorrem entre o anião carboxilato e os grupos amina do recetor. [36] No caso dos recetores **99**, **100** e **101** poderá ser o grupo protetor *N*-tosilo o responsável pelo elevado valor de K que o sal do anião do aminoácido (*S*)-*N*-tosilalanina apresenta em relação a estes recetores. O grupo de C. Felix [51] também estudou o comportamento do recetor **100** em CDCl_3 na presença de aminoácidos (*S*)- e (*R*)-*N*-tosilados, valina, leucina e fenilalanina e calcularam para todos os casos valores de K moderados, $21\text{-}51 \text{ M}^{-1}$, e uma estequiometria de associação com o recetor de 1:1. O estudo de reconhecimento enantiosseletivo de vários aminoácidos *N*-tosilados por parte de recetores quirais do tipo peptidocalix[4]arenos, **100** e **102**, e tiocalix[4]arenos, **103** e **104**, em CDCl_3 foi apresentado (Figura 1.23). [52] Concluíram que as entidades formadas obedecem a uma estequiometria de 1:1 e apresentam valores de K bastante moderados, entre 15 e 61 M^{-1} . Este é mais um estudo que reforça a importância da rigidez estrutural dos recetores no processo de associação e possivelmente na discriminação quiral.

O estudo da associação seletiva dos aminoácidos lisina e arginina nas formas livre e protegida nos grupos amina e ácido com o calixareno **105**, contendo quatro grupos fosfato no bordo superior e com quatro grupos *n*-butoxilo no bordo inferior (Figura 1.24),

[53] mostrou que as entidades supramoleculares formadas obedeciam a uma estequiometria de 1:1. As constantes de associação obtidas em MeOD são da ordem dos 800 e de 10000 M^{-1} para a arginina livre e protegida, respetivamente, e de 3000 e 700 M^{-1} para a lisina livre e protegida, respetivamente. Os quatro grupos fosfato aniónicos do recetor posicionam-se de modo a formar uma “caixa” e este arranjo espacial sugere que a interação com os substratos catiónicos ocorra no centro da cavidade do calixareno de modo a interagir com a densidade de carga negativa. Este tipo de estrutura promove interações através de ligações de hidrogénio entre os grupos $\text{NH}_3^+ \cdots \text{O}^- \text{P}$.

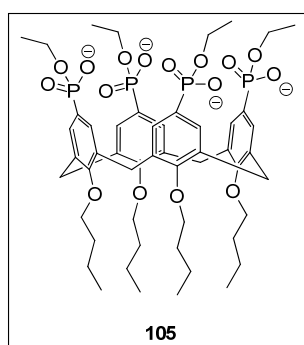


Figura 1.24. Recetor de calix[4]areno contendo grupos fosfato no bordo superior **105**.

A associação de calix[4]arenos com bisureias quirais contendo unidades de L-aminoácidos no bordo inferior, **106**, **107** e **108** (Figura 1.25), com sais de tetrabutilamónio de aminoácidos (*S*)- e (*R*)- das *N*-acetilalanina e *N*-acetilfenilalanina foi também estudada. [54]

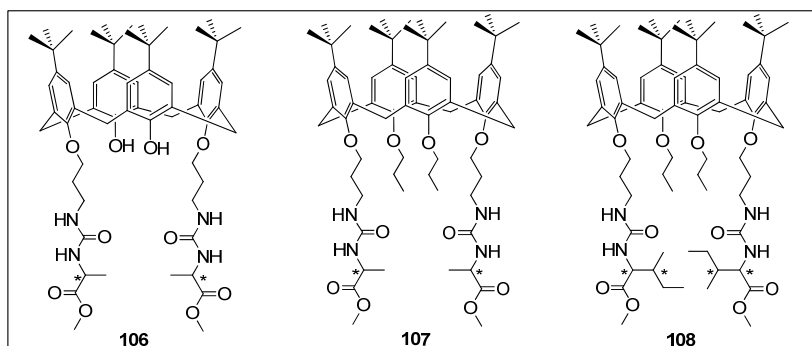


Figura 1.25. Recetores de calix[4]arenos com bisureias quirais **106-108**.

Para todos os casos foi determinada a formação de entidades supramoleculares com estequiometria 1:1 e os valores de K obtidos foram superiores em acetona- d_6 ($160\text{--}2460\text{ M}^{-1}$) comparativamente às calculadas em CDCl_3 ($17\text{--}21\text{ M}^{-1}$). Observaram uma maior afinidade do recetor **107** com o enantiómero (*R*)-*N*-acetilfenilalanina, $K = 1250\text{ M}^{-1}$, comparativamente ao seu enantiómero (*S*), $K = 300\text{ M}^{-1}$, em acetona- d_6 . A enantiosseletividade é mais visível entre recetores menos impedidos estereoquimicamente com substratos mais volumosos como a *N*-acetilfenilalanina.

Calix[4]arenos cromogénicos quirais contendo grupos ureia, amida e unidades de aminoácidos L-alanina, **109**, ou L-fenilalanina, **110**, no bordo inferior (Figura 1.26) [55] foram estudados na interação com os sais de tetrabutilamónio da L- e D-fenilglicina na forma racémica e na forma pura, em CDCl_3 .

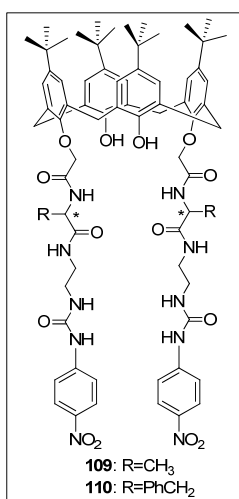


Figura 1.26. Recetores calix[4]arenos cromogénicos quirais **109** e **110**.

Os estudos com o racemato da fenilglicina mostraram, para ambos os recetores, variações diferenciadas dos sinais dos prótons dos grupos $-\text{CH}$ quiral dos enantiómeros do aminoácido, indicando a formação de associações enantiosseletivas entre os recetores e o substrato. Neste contexto, a variação dos desvios químicos aponta para a formação preferencial das entidades **109**:L-fenilglicina e **110**:D-fenilglicina. Estas conclusões foram suportadas com ensaios com os mesmos substratos nas formas enantiomericamente puras, embora os autores não tenham calculado as respetivas constantes de associação.

A capacidade de interação entre calix[4]arenos quirais com unidades de L-triptofano incorporadas no bordo inferior **111-113** (Figura 1.27) e os sais de tetrabutilamónio dos enantiómeros da alanina protegida com um grupo *N*-Boc em CDCl₃ foi avaliada. [56]

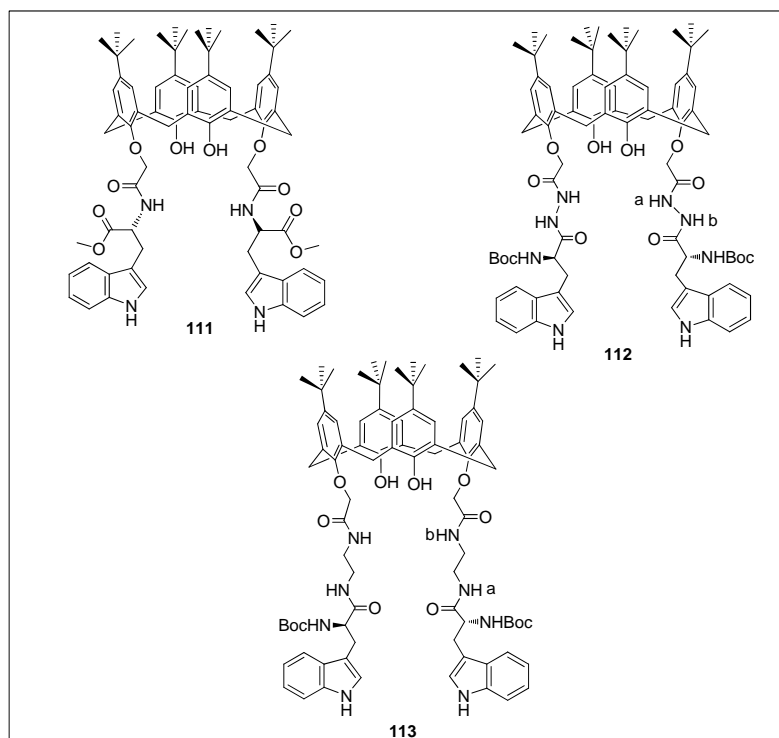


Figura 1.27. Recetores calix[4]arenos com unidades de L-triptofano **111- 113**.

Para os três recetores em estudo foi determinada uma estequiometria de 1:1 com os aniões (*S*)- e (*R*)-*N*-Boc-alanina indicando que os dois braços do calixareno cooperam na formação de interações através de ligações de hidrogénio com o anião. No recetor **111** o grupo amina do L-triptofano liga-se ao calixareno através do grupo ácido que se encontra na forma de éster metílico. A associação deste recetor com o racemato do sal de *N*-Boc-alanina originou um espectro em que se observou o desvio do sinal do CH quiral do anião para campo mais baixo ($\delta = 3,83$ para $4,27$ ppm) enquanto que o sinal do CH quiral do recetor desloca-se ligeiramente para campo mais alto ($\delta = 5,09$ para $5,08$ ppm). O sinal do protão da amina do recetor não se altera e os sinais relativos aos protões das aminas dos enantiómeros (*S*)- e (*R*)-*N*-Boc-alanina apresentam um pequeno desvio para campo mais alto, de $\delta 5,98$ para $5,92$ e $5,91$ ppm, respetivamente. Para o recetor **112**, em que o grupo amina do L-triptofano está protegido com um *N*-Boc e a ligação ao calixareno ocorreu

através da função ácido do aminoácido, a adição da mistura racémica dos aniões provocou o desvio dos protões quirais do recetor ($\delta = 5,27$ para $5,38$ ppm) e substrato ($\delta = 3,83$ para $3,92$ ppm) para campo mais baixo enquanto os sinais dos protões das aminas a e b quase desaparecem. A adição alternada dos enantiómeros ao recetor **112** mostrou que há uma maior afinidade deste composto para o anião (*R*)-*N*-Boc-alanina do que para o anião (*S*)-*N*-Boc-alanina uma vez que a variação do sinal do protão da amida NH(b) do recetor é maior com o anião (*R*)-*N*-Boc-alanina relativamente ao desvio observado na associação com o outro enantiómero, de $\delta 5,27$ para $5,32$ e $5,33$ ppm, respetivamente. Nas associações formadas com ambos os aniões o sinal do protão da amida diretamente ligada ao grupo Boc no recetor sofreu um desvio para campo mais baixo, de $\delta 7,92$ para $8,27$ ou $8,28$ ppm com os aniões (*S*)- ou (*R*)-, respetivamente. Por sua vez, o sinal do protão da amida do substrato desviou para campo mais alto, de $\delta 5,98$ para $5,92$ ou $5,95$ ppm para os aniões (*S*)- ou (*R*)-, respetivamente. No recetor **113** o grupo amina do aminoácido está protegido sob a forma de *N*-Boc e ligado ao recetor através de um resíduo de etilenodiamina que faz ligação direta com o grupo ácido do L-triptofano. Na associação do recetor **113** com os aniões acima mencionados não se observa o desaparecimento dos sinais relativos aos protões das amidas a e b e dos grupos carbamato, apenas ocorre o desvio destas ressonâncias para campo mais baixo. O sinal da amida do anião (*S*)- ou (*R*)-*N*-Boc-alanina desvia para campo mais alto, de $\delta 5,98$ para $5,92$ ou $5,90$ ppm, respetivamente. Este facto poderá dever-se à maior flexibilidade do recetor **113** devido à presença do espaçador etilenodiamina. Para estes recetores não foram calculadas as respetivas constantes de associação.

O calix[4]areno quiral **114** contendo uma unidade de (*S*)-binaftol no bordo inferior (Figura 1.28), possui uma estrutura relativamente rígida com propriedades de pré organização adequadas, tornando-o por isso um composto com potencialidade para reconhecer o *N*-Boc-glutamato em DMSO- d_6 . [57] Observaram que a adição de quatro equivalentes molares de racemato de glutamato, (*S*)-*N*-Boc-glutamato ou (*R*)-*N*-Boc-glutamato, provocou o desaparecimento dos sinais dos protões dos grupos amida do recetor, o que indica a formação de interações por pontes de hidrogénio múltiplas entre o anião e o recetor, não sendo calculados valores de *K* para as entidades formadas.

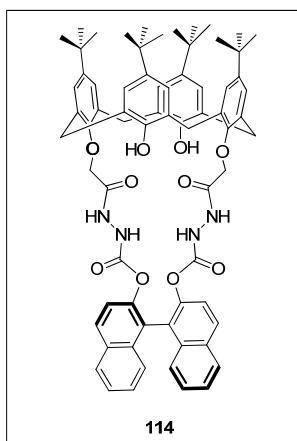


Figura 1.28. Recetor com uma unidade de (S)-binaftol ligada ao calix[4]areno **114**.

1.3 Referências

- [1] J.-M. Lehn, *Química Supramolecular – Conceitos e Perspectivas*, IST Press: Lisboa, **1996**.
- [2] J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley, Chichester, England, **2007**.
- [3] J. L. Atwood, J. W. Steed, *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, M. Dekker, Taylor & Francis, New York, **2004**.
- [4] J.-M. Lehn, *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **1988**, 27, 89.
- [5] K. S. J. Iqbal, P. J. Cragg, *Dalton Trans.* **2007**, 26.
- [6] L. Mutihac, *Anal. Lett.* **2010**, 43, 1355.
- [7] C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited (Monographs in Supramolecular Chemistry)*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1998**.
- [8] C. D. Gutsche, *Calixarenes (Monographs in Supramolecular Chemistry)*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1989**.
- [9] Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, H.-W. Ma, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5967.
- [10] M.-X. Wang, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 182.
- [11] M.-X. Wang, H.-B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15412.
- [12] J. Clayden, S. J. M. Rowbottom, W. J. Ebenezer, M. G. Hutchings, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4871.
- [13] J. Clayden, S. J. M. Rowbottom, M. G. Hutchings, W. J. Ebenezer, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 3923.
- [14] W. J. Ebenezer, M. G. Hutchings, W. Russ, Patente WO/2005/005551 **2004**.
- [15] J. M. Caio, T. Esteves, C. Moiteiro, V. Félix, *submetido*.
- [16] P. L. Anelli, L. Lunazzi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4197.
- [17] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1305.
- [18] M. J. Hynes, *Dalton Trans.* **1993**, 311.
- [19] C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **1995**, 231, 374.
- [20] A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Calixarene Receptors in Ion Recognition and Sensing. In Advances in Supramolecular Chemistry*; Gokel, G. W., Ed.; Cerberus Press Inc.: South Miami, **2004**, 9, 165.

- [21] P. Lhotak, *Anion receptors based on calixarenes*. In *Anion Sensing*, Stibor, I., Ed., Topics in Current Chemistry 255, Springer: Berlin, **2005**, 65.
- [22] A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Acc. Chem. Chem.* **2003**, 36, 246.
- [23] O. Danylyuk, K. Suwinska, *Chem. Commun.* **2009**, 5799.
- [24] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley, New York, **1997**.
- [25] R. Celis, M. C. Hermosi, L. Cornejo, M. J. Carrizosa, J. Cornejo, *Int. J. Env. Anal. Chem.* **2002**, 82, 503.
- [26] G. Welp, G. W. Brukmmmer, *Ecotox. Environ. Safe.* **1999**, 43, 83.
- [27] C. M. Gonçalves, J. C. G. E. Silva, M. F. Alpendurada, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55, 6227.
- [28] Chemical Land 21, <http://www.chemicalland21.com>.
- [29] P. D. Beer, M. G. B. Drew, C. Hazlewood, D. Heseck, J. Hodacova, S. E. Strokes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 229.
- [30] P. D. Beer, D. Heseck, K. C. Nam, M. G. B. Drew, *Organometallics* **1999**, 18, 3933.
- [31] P. D. Beer, M. G. B. Drew, D. Heseck, K. C. Nam, *Chem. Commun.* **1997**, 107.
- [32] B. R. Cameron, S. J. Loeb, *Chem. Commun.* **1997**, 573.
- [33] N. Pelizzi, A. Casnati, A. Friggeri, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1307.
- [34] A. Casnati, L. Pirondini, N. Pelizzi, R. Ungaro, *Sup. Chem.* **2000**, 12, 53.
- [35] M. Lazzarotto, F. Sansone, L. Baldini, A. Casnati, P. Cozzini, R. Ungaro, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 595.
- [36] F. Sansone, L. Baldini, A. Casnati, M. Lazzarotto, F. Ugozzoli, R. Ungaro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 8, 4842.
- [37] A. Casnati, A. Sartori, L. Pirondini, F. Bonetti, N. Pelizzi, F. Sansone, F. Ugozzoli, R. Ungaro, *Sup. Chem.* **2006**, 18 (3), 199.
- [38] S. Camiolo, P. A. Gale, M. I. Ogden, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1294.
- [39] H. Miyaji, M. Dudic, J. H. R. Tucker, I. Prokes, M. E. Light, M. B. Hursthouse, I. Stibor, P. Lhoták, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 873.
- [40] B. Tomapatanaget, T. Tuntulani, O. Chailapakul, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1539.

- [41] X. H. Sun, W. Li, P. F. Xia, H.-B. Luo, Y. Wei, M. S. Wong, Y.-K. Cheng, S. Shuang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2419.
- [42] I. Stibor, J. Budka, V. Michlová, M. Tkadlecová, M. Pojarová, P. Cuřínová, P. Lhoták, *New J. Chem.* **2008**, 32, 1597.
- [43] J. Budka, P. Lhoták, V. Michlová, I. Stibor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1583.
- [44] P. Cuřínová, I. Stibor, J. Budka, J. Sýkora, K. Lang, P. Lhoták, *New J. Chem.* **2009**, 33, 612.
- [45] I. Dinarès, C. G. Miguel, N. Mesquida, E. Alcalde, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 482.
- [46] O. I. Kalchenko, F. Perret, N. Morel-Desrosiers, A. W. Coleman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 258.
- [47] W. Zielenkiewicz, A. Marcinowicz, J. Poznański, S. Cherenok, V. Kalchenko, *J. Inc. Phen. Mac. Chem.* **2006**, 55, 11.
- [48] G. Arena, A. Contino, F. G. Gulino, A. Magrì, F. Sansone, D. Sciotto, R. Ungaro, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1597.
- [49] N. Douteau-Guevel, A. W. Coleman, J.-P. Morel, Morel-Desrosiers, *J. Phy. Org. Chem.* **1998**, 11, 693.
- [50] G. Arena, A. Casnati, A. Contino, A. Magrì, F. Sansone, D. Sciotto, R. Ungaro, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 243.
- [51] S. B. Sdira, C. P. Felix, M.-B. A. Giudicelli, P. F. Seigle-Ferrand, M. Perrin, R. J. Lamartine, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6632.
- [52] J. Bois, I. Bonnamour, C. Duchamp, H. Parrot-Lopez, U. Darbost, C. Felix, *New J. Chem.* **2009**, 33, 2128.
- [53] R. Zadmard, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 904.
- [54] A. V. Yakovenko, V. I. Boyko, V. I. Kalchenko, L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3223.
- [55] G.-Y. Qing, Y.-B. He, Y. Zhao, C.-G. Hu, S.-Y. Liu, X. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1574.
- [56] G.-Y. Qing, Y.-B. He, F. Wang, H.-j. Qin, C.-g. Hu, X. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1768.
- [57] C. Hu, X. Huang, Z. Chen, Y. He, *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 157.

CAPÍTULO 2.

Síntese de derivados azacalix[2]areno[2]triazina

2. Síntese de derivados de azacalix[2]areno[2]triazina

Neste capítulo descrevem-se os métodos de síntese e os resultados obtidos na preparação de macrociclos baseados em azacalix[2]areno[2]triazina para o reconhecimento de fármacos ou espécies biologicamente relevantes como aniões carboxilato e inorgânicos (ver capítulo 3).

No âmbito do projeto “Conceção molecular de novos recetores do tipo azacalixarenos para química medicinal”, na sua vertente resolução de fármacos racémicos, conceberam-se inicialmente dois recetores com unidades de uracilo (**115**) ou timina (**116**) (Figura 2.1) para o reconhecimento de fármacos antivirais e antidepressivos derivados de barbituratos [1, 2] tais como os apresentados na Figura 2.2. Os barbitúricos apresentam um espectro alargado de ação no sistema nervoso central e têm sido muito utilizados como sedativos, anticonvulsivos. Os derivados de nucleósidos são uma gama emergente de fármacos antirretrovirais utilizados no tratamento da infecção do VIH (vírus da imunodeficiência humana). Estes fármacos contêm unidades estruturais complementares em ligações de hidrogénio com as bases de purinas, uracilo e timina, do recetor, sendo expectável que estes grupos procedam a um reconhecimento cooperativo.

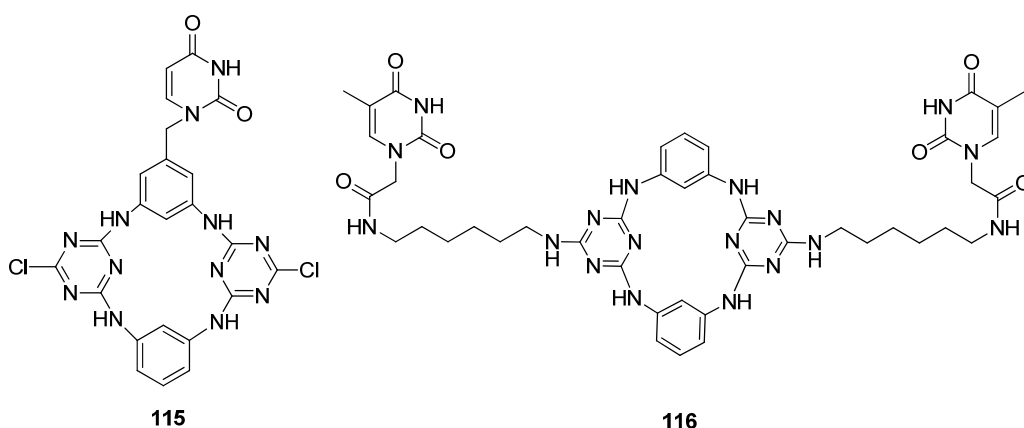


Figura 2.1. Recetores tetraaza[2]areno[2]triazina contendo unidades de uracilo, **115**, ou timina, **116**.

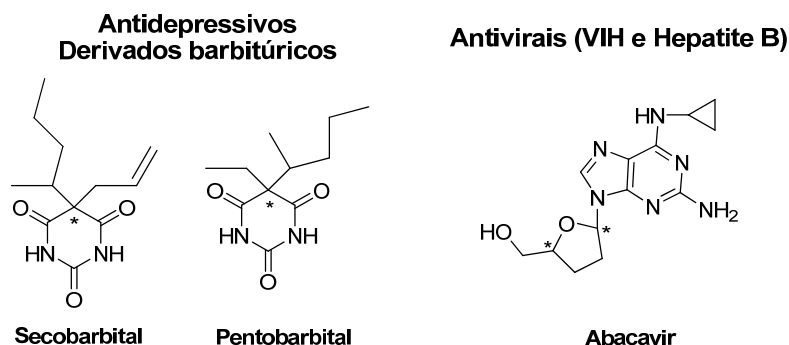


Figura 2.2. Antidepressivos derivados de barbituratos e fármaco antiviral.

No que se refere à separação de substratos biologicamente relevantes, prepararam-se numa segunda fase derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina incorporando nos anéis benzénicos unidades de aminoácidos, L-alanina e L-triptofano, como se encontram esquematizados na Figura 2.3. Estes macrociclos são moléculas simétricas com duas unidades L-alanina (**AC2A**) ou duas unidades de L-triptofano (**AC2T**) ou moléculas assimétricas contendo apenas uma unidade de L-alanina (**AC1A**). Estes recetores apresentam dois locais diferentes de reconhecimento molecular através de ligações de hidrogénio. Um local compreende quatro grupos amina dos átomos de azoto em ponte e o outro local refere-se aos grupos amida das cadeias de aminoácidos. É expectável que ocorram interações simultâneas de ambos os locais de ligação no reconhecimento com os substratos. Adicionalmente, nos macrociclos simétricos (**AC2A** e **AC2T**) os locais de ligação das amidas dos aminoácidos poderão interatuar com os substratos de um modo cooperativo. Para compreender o papel dos locais de ligação dos átomos de azoto em ponte, os recetores simétricos foram subsequentemente metilados originando os recetores **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T**, respetivamente.

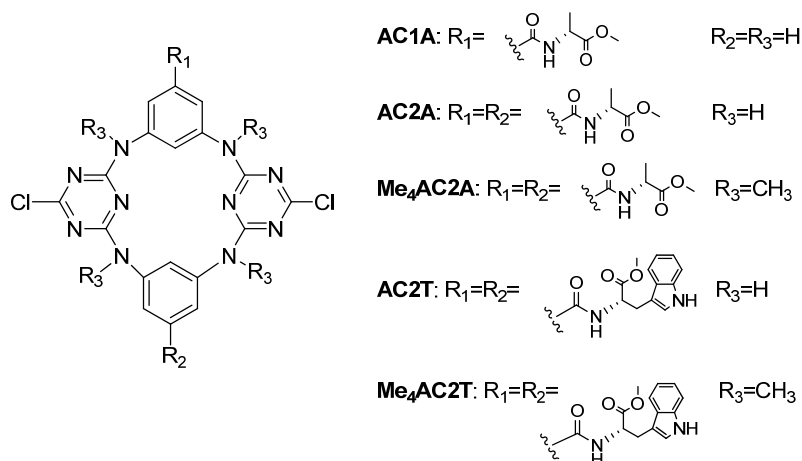
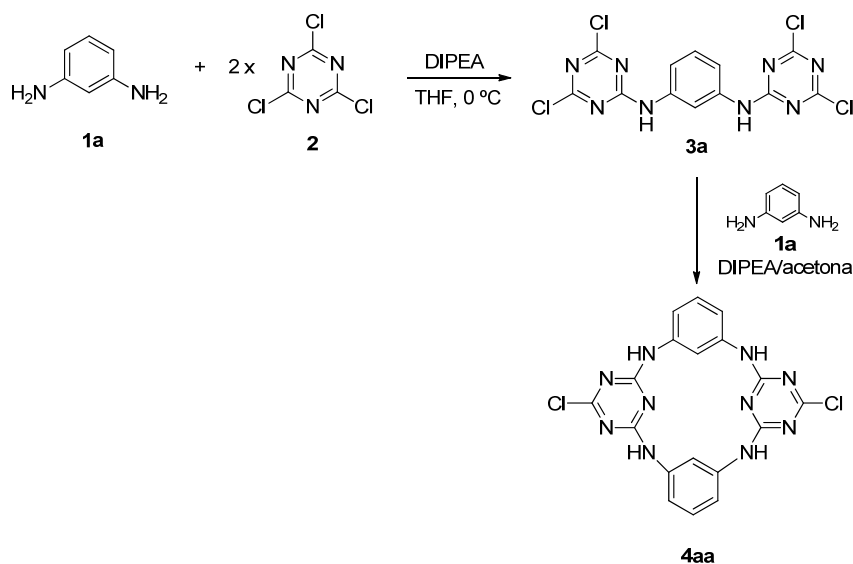


Figura 2.3. Recetores tetraaza[2]areno[2]triazina contendo unidades de aminoácidos, L-alanina e L-triptofano.

A síntese dos recetores representados nos esquemas 2.1. e 1.1. baseou-se num método eficiente por Wang *et al.* [3] que consiste na reação de substituição S_NAr entre derivados de *m*-diaminas aromáticas e duas unidades de triazina **2** para formar trímeros e, posterior ciclocondensação destes com *m*-diaminas. A reação de ciclização ocorre a alta diluição, em acetona a refluxo e na presença de uma base, normalmente a DIPEA.

Esquema 2.1

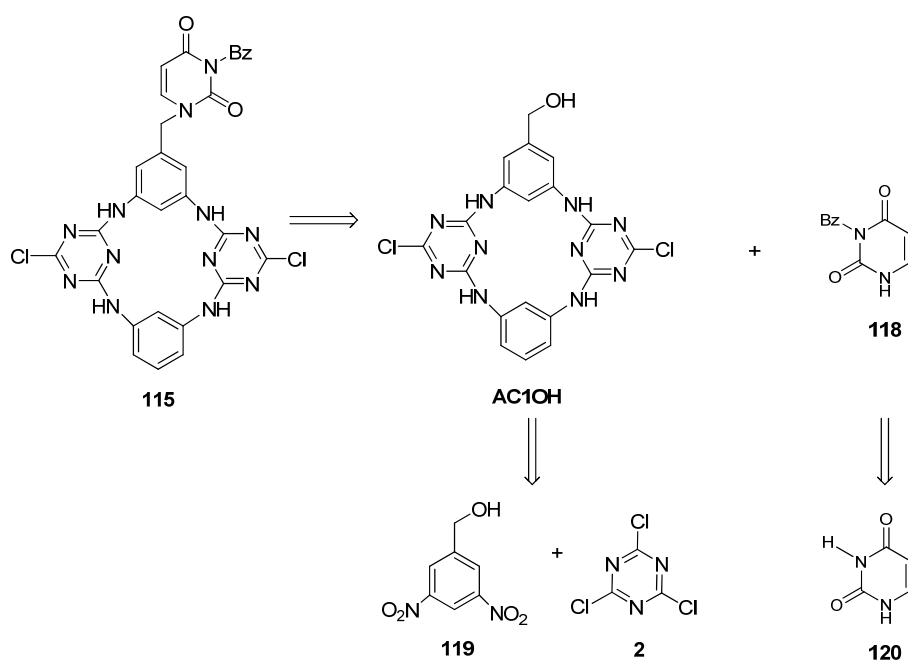


O uso de temperatura de refluxo no passo de macroclicização permite aumentar o rendimento da reação e diminuir a quantidade de produtos secundários. [4] É necessário ter em conta o solvente a usar na formação do trímero para evitar reações secundárias com a triazina **2**. [5] Por outro lado, é fundamental também considerar a solubilidade das *m*-diaminas de partida num solvente orgânico que não reaja com um reagente altamente reativo como a triazina **2**, como acetona ou THF. Adicionalmente, para a reação de ciclicização, uma vez que esta ocorre em condições de alta diluição, é necessário escolher um solvente com um ponto de ebulição relativamente baixo, de modo a facilitar a sua evaporação e que não interfira com nenhum dos reagentes, como a acetona.

2.1 Síntese de recetores com unidades baseadas em purinas

Por retrossíntese, o receptor **115** poderá ser preparado por acoplamento do intermediário **AC1OH** com o uracilo benzilado **118** de acordo com o esquema 2.2.

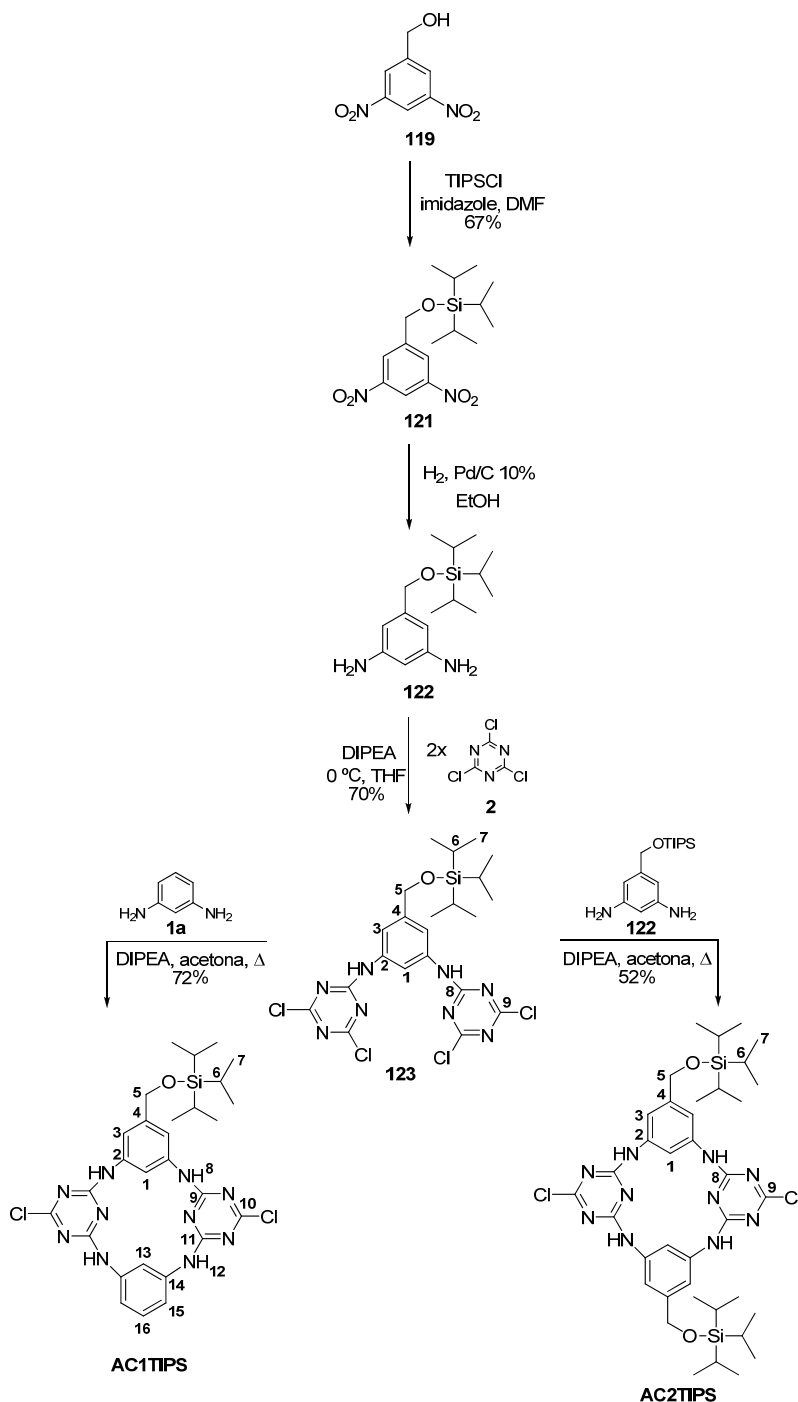
Esquema 2.2



A síntese de **AC1OH** requer como reagente de partida uma *m*-diamina ou um sintão equivalente como o (3,5-dinitrofenil)metanol **119**, evitando-se possíveis reações de

competição entre os grupos amina e álcool. Deste modo, na síntese do macrociclo **AC10H** seguiu-se a via sintética delineada no Esquema 2.3.

Esquema 2.3



Protegeu-se o grupo hidroxilo do álcool **119** com o cloreto de triisopropilsililo (TIPS) [6], obtendo-se o [(3,5-dinitrobenzil)oxi]triisopropilsilano **121**, com um rendimento de 67%. A

sua confirmação foi feita através do espectro de próton com o aparecimento de um duplete e um multiplete, com integrações de três e dezoito prótons, a δ 1,12 ppm e δ 1,24 ppm, respetivamente, característicos da presença de prótons vicinais aos átomos de silício. Seguidamente, os grupos dinitro foram reduzidos através de uma hidrogenação catalítica com Pd/C 10% (m/m) em EtOH durante 1 h, obtendo-se a 5-[(triisopropilsililoxi)metil]benzeno-1,3-diamina **122** com um rendimento quantitativo, a qual foi posteriormente utilizada sem purificação prévia. Este intermediário revelou-se solúvel em THF e acetona, solventes utilizados subsequentemente na formação do trímero e na reação de ciclização, respetivamente.

A adição lenta do intermediário **122** a dois equivalentes de triazina **2**, na presença da base DIPEA, a 0 °C seguida de agitação à t.a., originou o trímero **123** com um rendimento de 70 %. Este procedimento corresponde ao inicialmente descrito por Wang *et al.* [3] No entanto, verificou-se que, mantendo a temperatura a 0 °C até ao final da reação, ocorria menor formação de produtos secundários. Esta ligeira alteração no procedimento experimental é concordante com o facto da triazina **2** ser um reagente muito reativo que tem que ser preservado a temperaturas baixas. Para além disso, a substituição seletiva dos átomos de cloro da triazina **2** pode ser efetuada através do controlo da temperatura [7,8], ocorrendo monossustituição a uma temperatura inferior ou igual a 0 °C, a dissustituição dá-se à t.a., sendo a substituição de todos os átomos de cloro promovida acima dos 60 °C.

No espectro de RMN de ^1H (Cap. 4, pág. 211) do trímero **123** observou-se o desaparecimento do pico alargado relativo aos grupos amina livres surgindo um novo sinal a δ 7,32 ppm, integrando para dois prótons, relativo aos prótons das aminas em ponte. No espectro de RMN de ^{13}C aparecem dez sinais diferentes confirmando a ligação dos anéis de triazina ao anel benzénico, onde o carbono quaternário, C-9 apresenta dois sinais a δ 170,3 e 171,4 ppm enquanto que o carbono quaternário C-8 aparece a campo mais baixo a δ 164,0 ppm (Cap. 4, pág. 212). A formação do composto foi confirmada por espetrometria de massa (ESI/MS) através do pico a m/z de 591 relativo à molécula protonada $[\text{M}+\text{H}]^+$ e, posteriormente, com a determinação da estrutura de **123** por

difração de raios X de cristal único apresentada na Figura 2.4. Os restantes dados cristalográficos do composto encontram-se no Capítulo 4 (Dados experimentais).

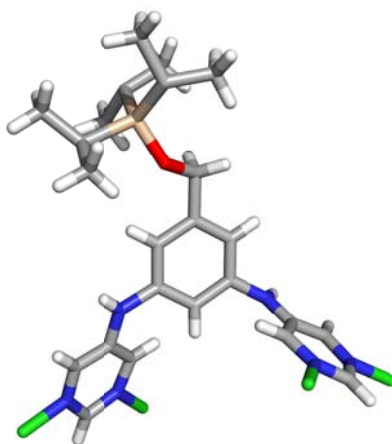


Figura 2.4. Estrutura de difração de raios X do intermediário **123**.

Através da análise do espectro de IV do trímero **123** confirmou-se a presença de grupos amina devido às absorções intensas, a 3274 cm^{-1} e a $1242, 1061$ e 1037 cm^{-1} referentes às ligações Si-CH e às ligações Si-OR do grupo triisopropilsilano, respetivamente.

A adição simultânea do trímero **123** e da diamina **122** a uma solução de DIPEA em acetona originou o macrociclo simétrico **AC2TIPS** com um rendimento de 71%. Reação equivalente com a benzeno-1,3-diamina **1a** originou o macrociclo assimétrico **AC1TIPS**, com rendimento de 53%.

No espectro de RMN de ^1H de **AC1TIPS**, para além das ressonâncias observadas para o trímero **123**, surgiram três novos sinais na zona aromática do anel da diamina **1a**. Os picos das aminas em ponte surgem como dois singuletos a δ 10,00 e 10,06 ppm, consistente com a estrutura do macrociclo assimétrico (Figura 2.5).

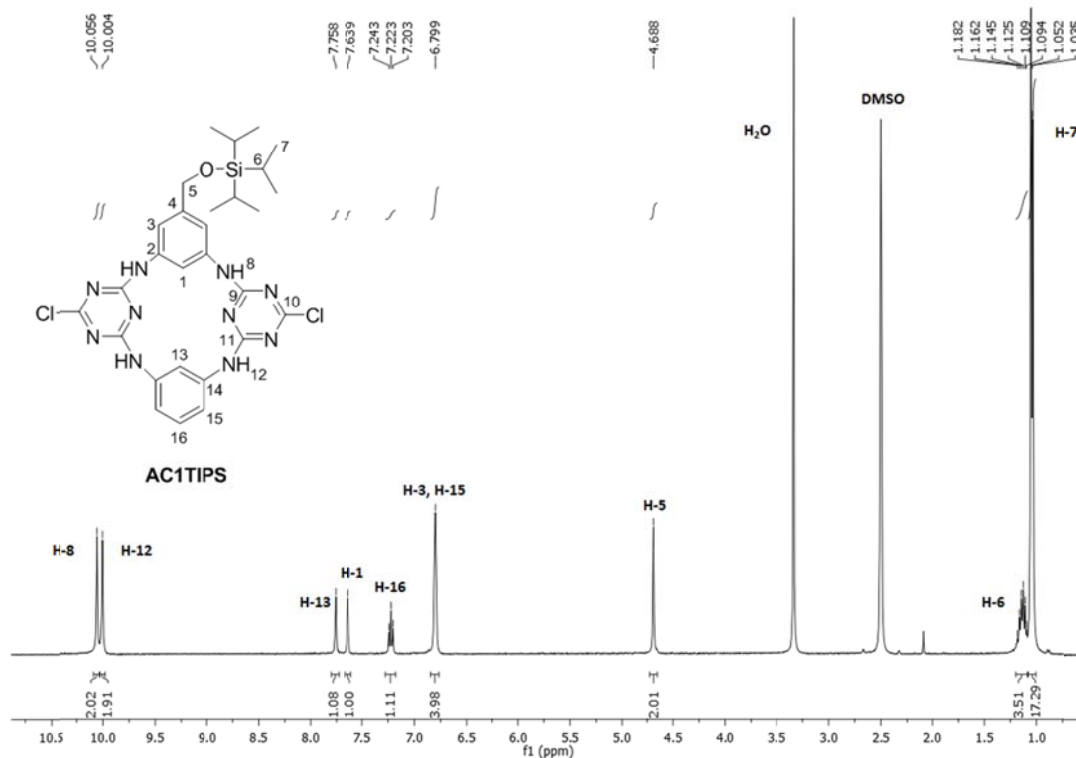


Figura 2.5. Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 de **AC1TIPS**.

A atribuição inequívoca dos picos das aminas em ponte foi efetuada através do espectro 2D de HMBC (Figura 2.6).

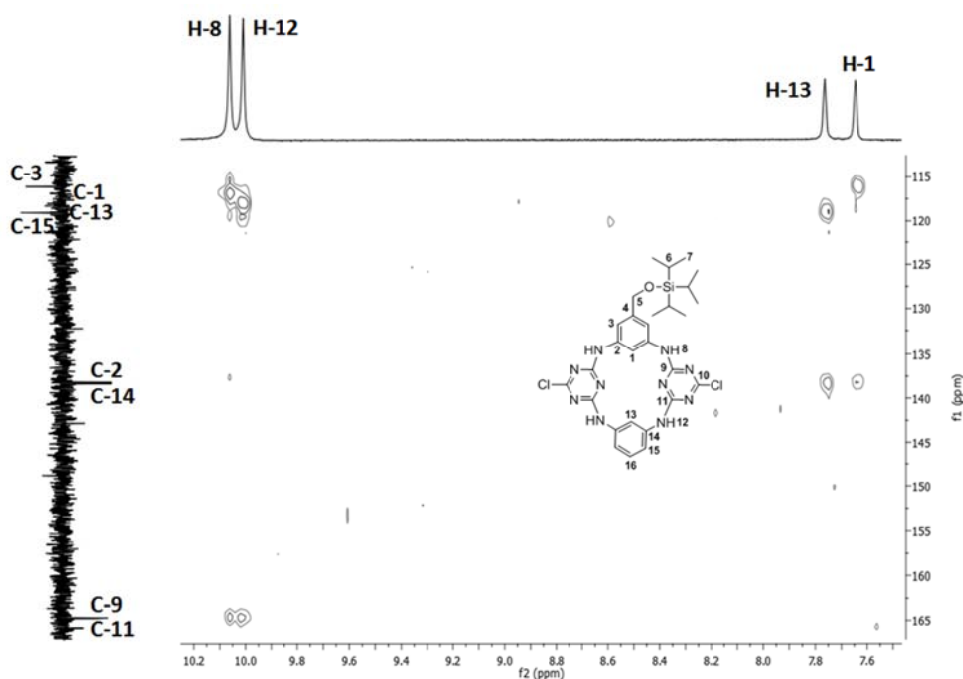
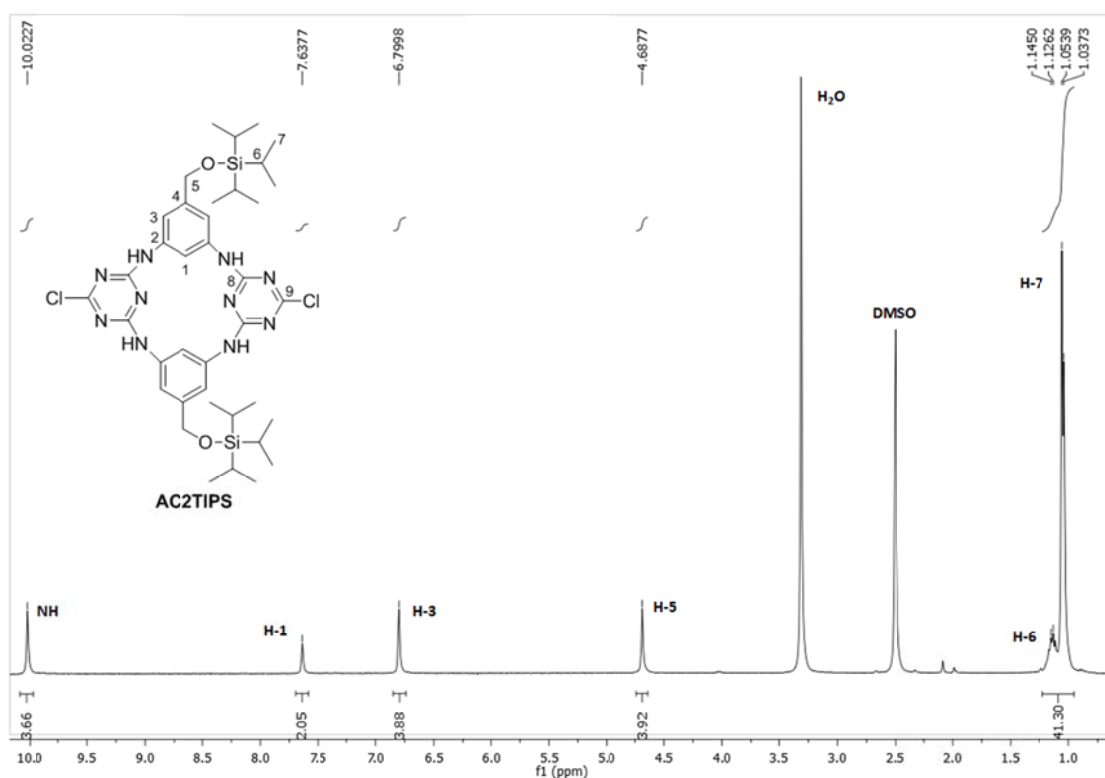


Figura 2.6. Espectro de RMN 2D HMBC em DMSO-d_6 do recetor **AC1TIPS**.

O singuleto a δ 10,06 ppm correlaciona com os carbonos C-1 e C-9 o que demonstra que este pico corresponde ao H-8, enquanto o singuleto a δ 10,00 ppm apresenta correlação com os carbonos C-11 e C-13, sendo por isso atribuído como sendo o H-12. O espectro de HMBC permitiu também identificar os prótons H-1 e H-13. O singuleto a δ 7,76 ppm correlaciona com os carbonos C-2 e C-3, sendo atribuído ao próton H-1, enquanto que o singuleto a δ 7,64 ppm correlaciona com os carbonos C-14 e C-15 pertencendo ao próton H-13. A existência de **AC1TIPS** foi corroborada por HR-ESI/MS com o aparecimento do pico da molécula protonada $[M+H]^+$ a m/z 625,21302, diferindo da massa teórica do composto $C_{28}H_{36}Cl_2N_{10}OSi$ (625,2142) de 1,9 ppm.

O espectro de RMN de 1H de **AC2TIPS** difere do de **AC1TIPS** no aparecimento de um único pico na forma de singuleto relativo às aminas em ponte a δ 10,02 ppm integrando para quatro prótons, de acordo com a estrutura simétrica de **AC2TIPS** (Figura 2.7).

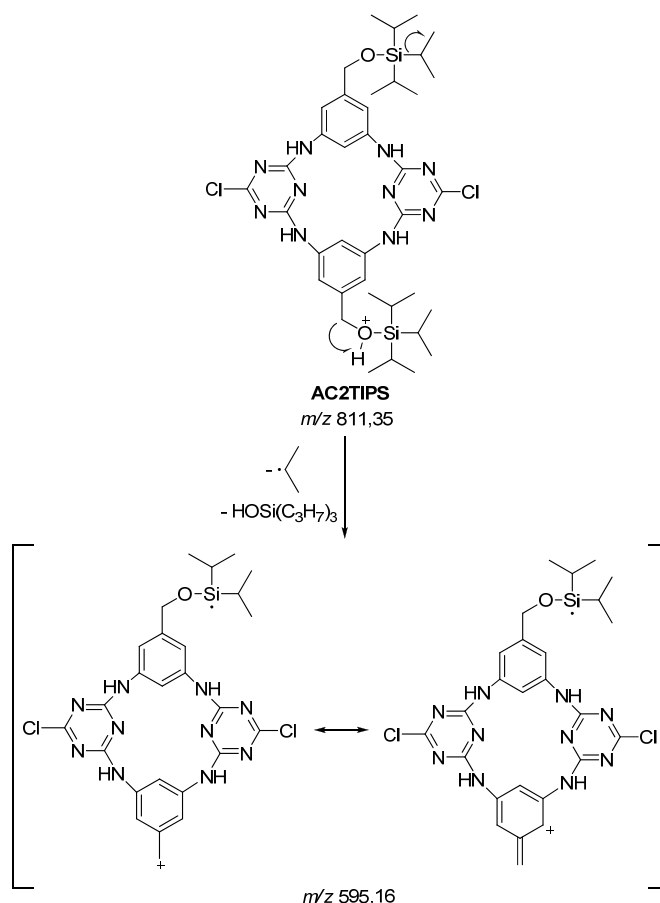


No espectro de HR-ESI/MS de **AC2TIPS** aparece um pico a m/z de 811,35 com uma intensidade de 100% correspondente à molécula protonada $[M+H]^+$. Detetam-se também

os picos a m/z de 813,35 (65,3%) e 815,35 (10,6%) relativos aos isótopos dos átomos de cloro com a proporção de intensidades de 10:6:1. Esta distribuição isotópica confirma a presença de dois átomos de cloro na molécula uma vez que esta proporção de intensidades é típica para compostos contendo esse número de átomos de cloro, como se pode confirmar na literatura. [9]

Adicionalmente o pico a m/z de 595,16 é originado pela eliminação de $\text{HOSi}(\text{C}_3\text{H}_7)_3$ e de um radical isopropilo através da quebra das ligações $\text{ArCH}_2\text{-OR}$ num dos braços e da ligação Si-C de um dos grupo protetores TIPS do outro braço, de acordo com o esquema de fragmentação proposto no esquema 2.4.

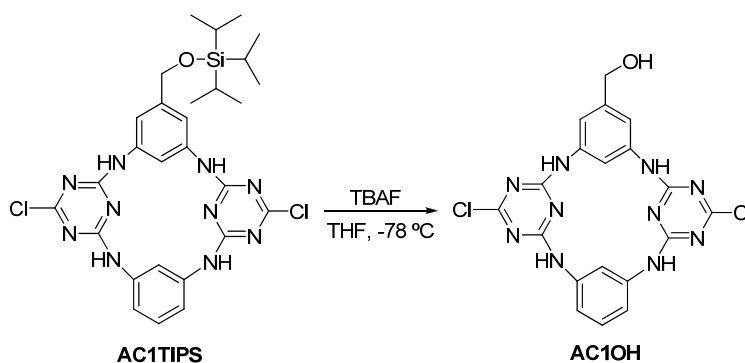
Esquema 2.4



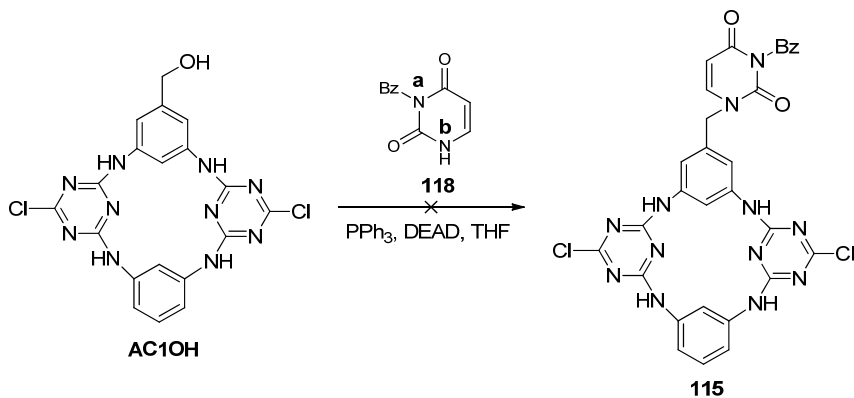
O passo seguinte consistiu na desproteção do grupo hidroxilo do macrociclo **AC1TIPS** ou **AC2TIPS** com TBAF. Esta reação permitiu a desproteção de ambos os macrociclos como revelado por cromatografia em camada fina (c.c.f.) com o desaparecimento da mancha

relativa ao macrociclo sililado. No entanto, a purificação dos compostos **AC1OH** e **AC2OH** não foi possível, especialmente do segundo, dada a sua insolubilidade na maioria dos solventes vulgarmente utilizados em síntese orgânica. Relativamente ao macrociclo assimétrico, por HR-ESI/MS foi possível confirmar a existência de **AC1OH** na mistura reacional através do pico da molécula protonada a m/z 469,07940 com um erro de 1,68 ppm em relação ao valor teórico de 469,08019 calculado para o composto $C_{19}H_{15}N_{10}O_1$ (Esquema 2.5).

Esquema 2.5



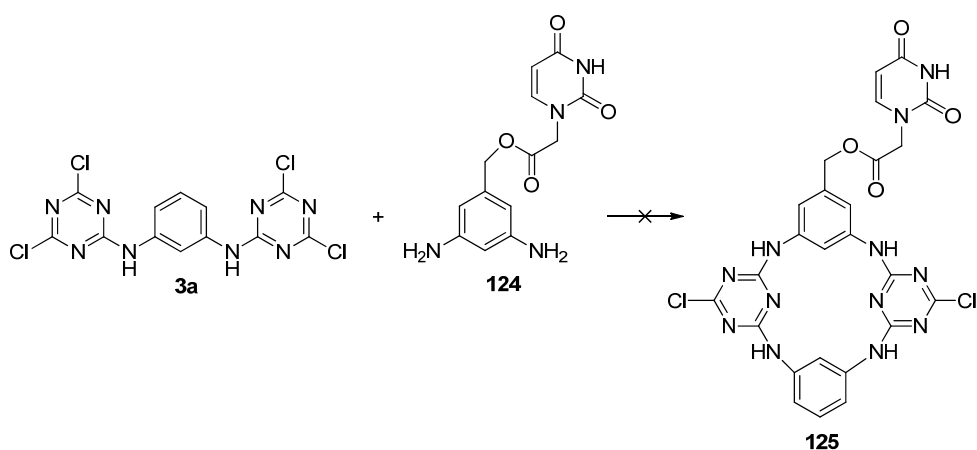
Esquema 2.6



Infelizmente, à semelhança de **AC10H**, a mistura reacional mostrou-se insolúvel não sendo possível o isolamento do macrociclo **115** com a unidade de reconhecimento uracilo.

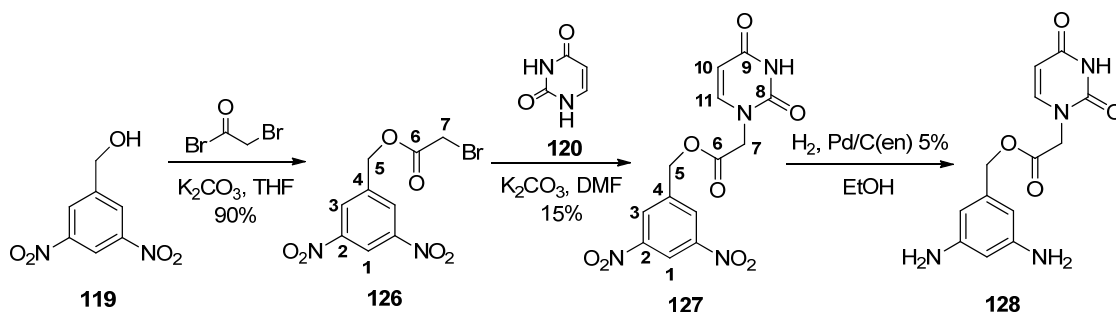
Em face deste resultado delineou-se uma estratégia de síntese diferente em que o uracilo **120** é acoplado directamente ao álcool **119** através da reação de Mitsunobu antes da reação de macrociclização, segundo o esquema reacional 2.7.

Esquema 2.7



Mais uma vez, não foi possível isolar o composto da mistura reacional nem proceder à sua caracterização estrutural devido à insolubilidade. Para aumentar a solubilidade deste tipo de compostos [16], decidiu-se introduzir uma cadeia alquílica entre o grupo hidroxilo e a unidade de uracilo (Esquema 2.8), fazendo reagir o álcool **119** com brometo de bromoacetilo na presença de K_2CO_3 , tendo-se obtido o 2-bromoetanoato de 3,5-dinitrobenzilo **126** com rendimento de 90 %. O espectro de RMN de 1H de **126** apresenta os sinais relativos ao precursor **119** além de um singuleto a δ 3,95 ppm integrando para dois prótons relativo ao grupo metileno do bromoacetilo (Cap. 4, pág. 219). A existência do ião molecular de **126** a m/z 317,96 foi detetada por TOF/MS. Subsequentemente, o intermediário **126** foi ligado diretamente ao uracilo **120** sem proteção prévia do grupo amida. Esta reação foi efetuada em presença de base, K_2CO_3 , em DMF obtendo-se o 2-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)etanoato de 3,5-dinitrobenzilo **127**, [17] com um rendimento de 27%.

Esquema 2.8

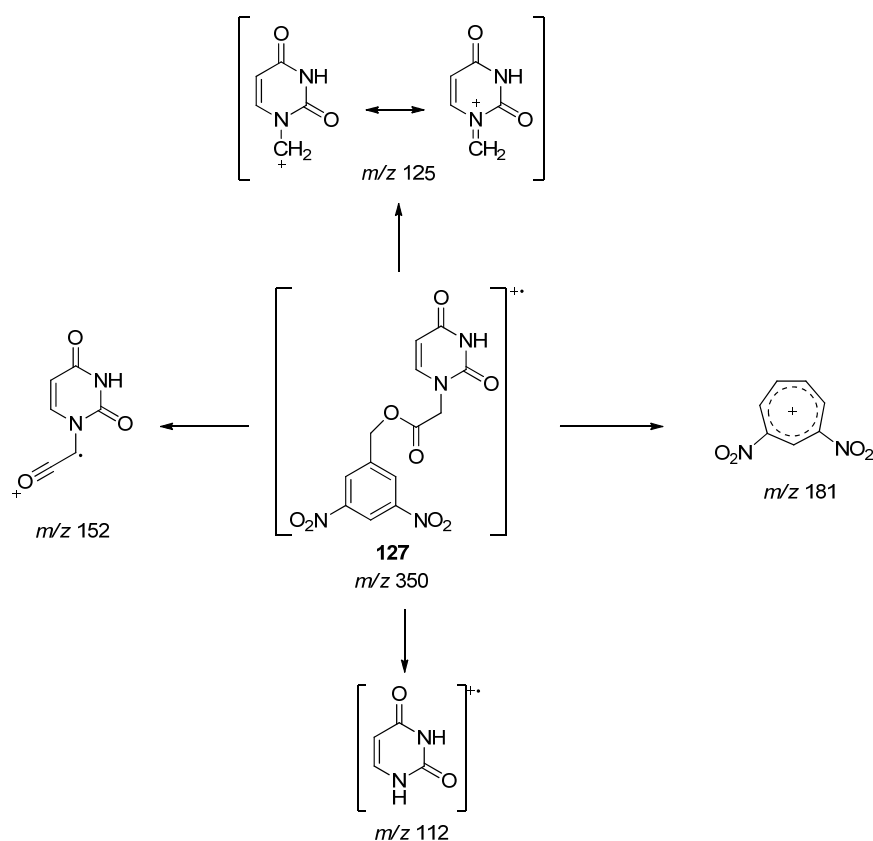


O espectro de RMN de 1H confirmou a obtenção de **127**, observando-se dois dupletos a δ 6,64 e 7,65 ppm relativos aos prótons da ligação dupla da base azotada, H-10 e H-11 respetivamente, e um singuleto largo a δ 11,44 ppm integrando para um próton referente ao próton da amida do uracilo, para além dos restantes sinais relativos ao fragmento do anel aromático com grupos dinitro. O sinal relativo ao grupo $-CH_2$ diretamente ligado ao uracilo desviou para campo mais baixo, δ 5,46 ppm, consistente com a substituição do bromo pelo uracilo (Cap. 4, pág. 221).

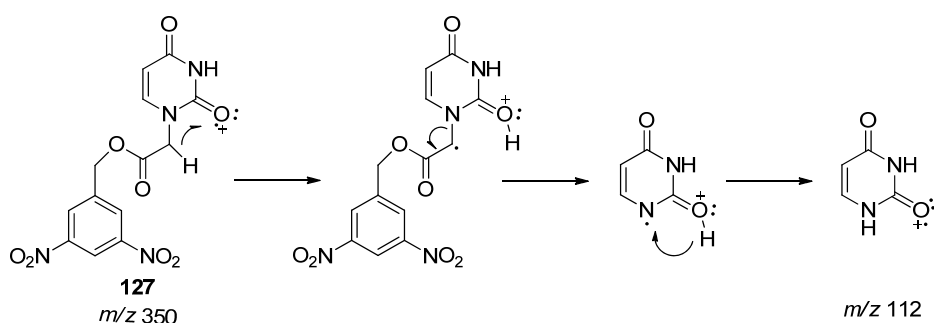
No espectro de IV foi possível observar as bandas de absorção características das ligações N-H a ν 3413 cm^{-1} e C=O a ν 1661 cm^{-1} do grupo amida e das ligações C-O a ν 1123 cm^{-1} e C=O a ν 1711 cm^{-1} do grupo éster. Para além dessas, observaram-se ainda as bandas de absorção a ν 3074 e 1761 cm^{-1} relativas às ligações C-H aromáticas e a ν 1537 e 1464 cm^{-1} das ligações C-C aromáticas que confirmam a ligação do composto **126** ao uracilo **120**.

A confirmação inequívoca da formação do intermediário **127** foi obtida a partir do espectro de massa de TOF/MS com a observação do pico do ião molecular a m/z 350. O espectro de massa apresenta uma série de picos consistentes com a fragmentação de **127** proposta nos esquemas 2.9a e 2.9b.

Esquema 2.9a



Esquema 2.9b



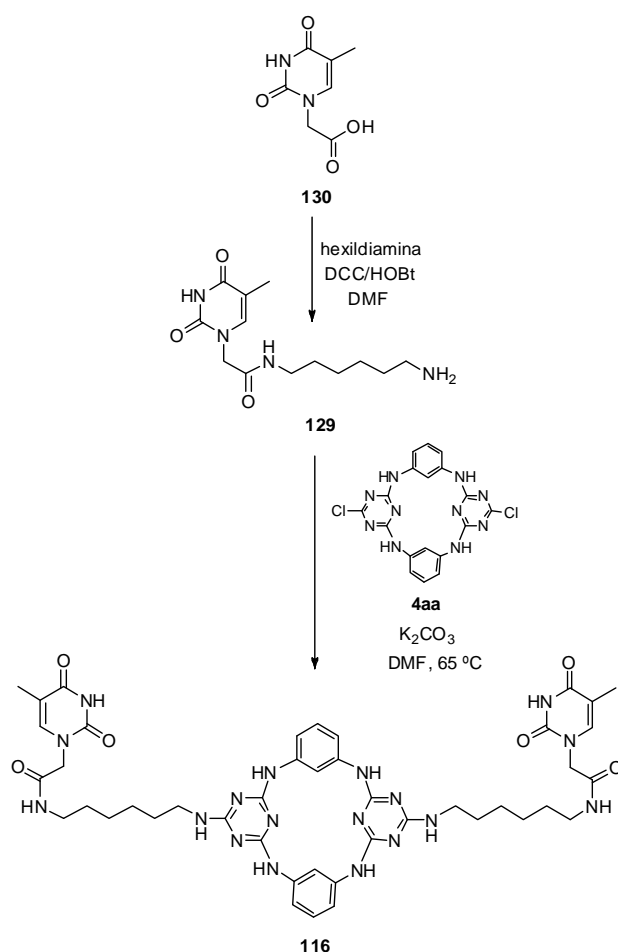
Inicialmente a redução dos grupos nitro de **127** com Pd/C 10%, revelou-se demasiado drástica, provocando a quebra do grupo éster. Nestas circunstâncias **127** foi reduzido em condições mais suaves utilizando o complexo de Pd/C(etileno) 5%, [18] preparado previamente, sendo o éster **128**, com dois grupos amina, obtido com um rendimento quantitativo (Esquema 2.10). No entanto, não foi possível prosseguir com a via de síntese inicialmente planeada uma vez que o composto **128** mostrou ser insolúvel nos solventes usados na síntese do trímero (THF), ou na macrociclicização (acetona).

Dada a impossibilidade de obter recetores de azacalix[2]areno[2]triazina funcionalizados nos anéis benzénicos com unidades de uracilo, decidiu-se proceder à funcionalização do macrociclo **4aa** por substituição nucleofílica dos átomos de cloro dos anéis das triazinas por um derivado da acetamida, o composto **129**. Este derivado foi acoplado ao bordo inferior de **4aa** utilizando como espaçador a hexildiamina. A escolha deste espaçador longo teve como objetivo aumentar a solubilidade do composto final e intermediários em solventes menos polares. Adicionalmente, a flexibilidade conferida por este espaçador pode eventualmente facilitar o reconhecimento cooperativo de substratos pelas unidades timina. O macrociclo **4aa** adopta no estado sólido uma conformação 1,3-alternada semi-rígida com os átomos de cloro, localizados no bordo inferior, separados por 9,035 Å. Esta distância é muito superior à distância entre os hidrogénios em posição meta nos anéis aromáticos e localizados no bordo superior como ilustrado na Figura 1.3.

Inicialmente, a plataforma azacalix[2]areno[2]triazina **4aa** foi obtida com um rendimento de 57 % segundo a metodologia inicialmente desenvolvida por Wang *et al.* [3] como indicado no esquema 2.1.

A reação do ácido (5-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2*H*)-il)acético **130** com a hexildiamina na presença dos reagentes de acoplamento DDC/HOBt originou o derivado **129** com um rendimento quantitativo e prosseguiu-se para a reação seguinte sem purificação prévia. Por ESI/MS confirmou-se o valor do pico da molécula protonada a *m/z* de 283 (Esquema 2.10).

Esquema 2.10



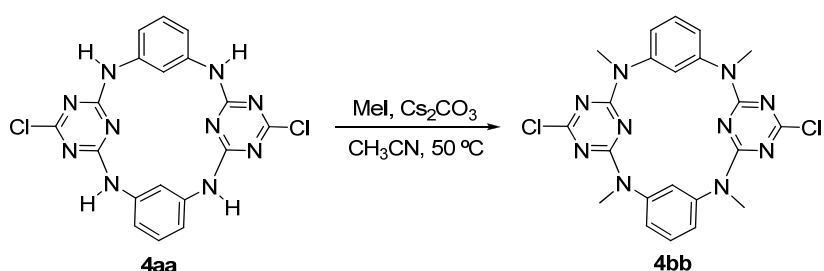
Duas unidades de **129** foram seguidamente ligadas através do grupo amina terminal aos anéis de triazina do azacalix[2]areno[2]triazina **4aa** (Esquema 2.1) por substituição dos átomos de cloro originando o macrocilo **116** (Esquema 2.10).

A existência de **116** foi confirmada por ESI/MS com o aparecimento do pico da molécula protonada a m/z de 932 (Cap. 4, pág. 226).

A mistura reacional revelou-se solúvel apenas em solventes polares como DMF e DMSO, não tendo sido possível purificar o macrociclo **116** por cromatografia em coluna mesmo utilizando uma fase reversa. Tentou-se também isolar o composto utilizando várias misturas de solventes sem sucesso.

Como a insolubilidade do composto final **116** impediu a sua purificação tentou-se acoplar o derivado da acetamida **129** ao macrociclo azacalix[2]areno[2]triazina **4bb** com grupos metilo nos átomos de azoto. A presença destes grupos metilo aumenta a solubilidade de **4bb** em solventes orgânicos. A síntese do macrociclo **4bb** pode ser efetuada utilizando como material de partida a *m*-fenilenodiamina previamente metilada (ver esquema 1.1). Seguindo a metodologia Wang *et al.* [3, 19] obtiveram o macrociclo **4bb** com um rendimento de 46% com formação de oligómeros como produtos secundários. Alternativamente, **4bb** pode ser obtido a partir de **4aa** através da metilação dos átomos de azoto em ponte com MeI e Cs_2CO_3 em acetonitrilo a 50°C. Este procedimento foi desenvolvido no nosso laboratório tendo permitido obter **4bb** com 62% de rendimento (Esquema 2.11).

Esquema 2.11



Posteriormente, tentou-se reagir o composto **129** com o macrociclo metilado **4bb** utilizando as mesmas condições reacionais para obter o macrociclo **115**, mas verificou-se que a reação não ocorreu, mesmo aumentando o número de equivalentes de **129** em relação ao macrociclo **4bb**.

2.2 Síntese de recetores com unidades de aminoácidos

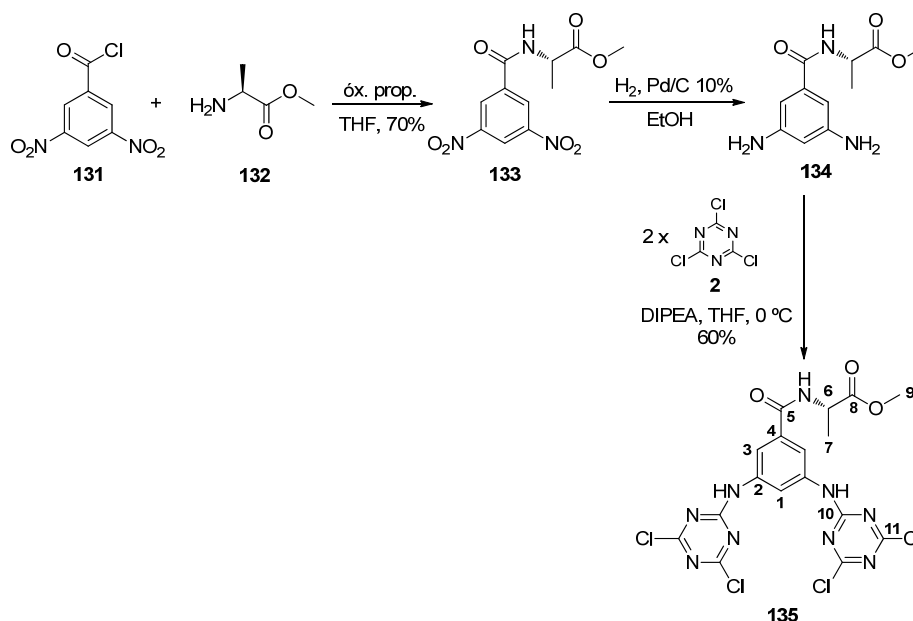
Mantendo como objetivo a síntese de recetores sintéticos para o reconhecimento de anéis biologicamente relevantes a plataforma azacalix[2]areno[2]triazina foi derivatizada nos anéis benzénicos com os aminoácidos naturais L-alanina ou L-triptofano (Figura 2.3). Estas unidades de reconhecimento foram inseridas nos anéis benzénicos antes da reação de macrociclicização como ilustrado no esquema 2.12. Neste ponto discute-se em primeiro lugar os macrociclos com L-alanina (**AC1A**, **AC2A** e **Me₄AC2A**).

2.2.1 Síntese de recetores com unidades de L-alanina

A introdução de uma ou duas unidades de L-alanina esterificada irá permitir a interação através do estabelecimento de pontes de hidrogénio com vários substratos como mono-, di- e tricarboxilatos aromáticos, carboxilatos alifáticos e carboxilatos isoméricos.

Começou-se por esterificar a L-alanina em MeOH e cloreto de tionilo (SOCl₂) [20] com um rendimento de 90% e, seguidamente, fez-se reagir o cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo **131** com o (2S)-2-aminopropanoato de metilo **132** em THF à t.a. e na presença de óxido de propileno [21, 22], formando-se o (2S)-2-(3,5-dinitrobenzamido)propanoato de metilo **133** (Esquema 2.12). No espetro de RMN de ¹H de **133** observou-se um quinteto bem definido a δ 4,81 ppm com um J = 7,4 Hz referente ao protão do carbono quiral que se encontra acoplado com o metilo a δ 1,54 ppm (d, J = 7,6 Hz) e com o protão da amida que aparece a δ 7,65 ppm como um duplete com J = 7,2 Hz. Surgem ainda um singuleto do grupo metóxilo a δ 3,81 ppm e os três protões aromáticos a δ 8,86 (H-3) e 9,08 ppm (H-1) como duplete e singuleto alargado, respetivamente (Cap 4, pág. 228).

Esquema 2.12



Posteriormente, os grupos nitro de **133** foram reduzidos a grupos amina através de hidrogenação catalítica formando-se o composto (2S)-2-(3,5-diaminobenzamido)-propanoato de metilo **134**. Este foi, subsequentemente, através de uma reação de S_NAr , ligado a duas unidades de triazina **2** na presença de DIPEA em THF a 0 °C originando o trímico quiral **135** com rendimento de 60% (Esquema 2.12).

Todos os compostos precursores do trímico **135** já se encontravam descritos na literatura e a sua caracterização foi baseada na comparação dos dados de RMN de 1H . [20-22] Adicionalmente, estes compostos intermediários foram caracterizados por outras técnicas espectroscópicas e outros dados físicos. O trímico quiral **135** foi caracterizado por técnicas bidimensionais de RMN (HMBC, HMQC e COSY), IV, MS, p.f. e poder rotatório. No espectro de RMN de 1H do **135**, para além dos picos já atribuídos ao precursor **133**, surge um singuleto a δ 11,37 ppm das aminas em ponte (H-11). No espectro de RMN de ^{13}C de **135** e comparativamente ao intermediário **133**, observa-se o aparecimento de dois novos picos a δ 164,1 e 169,8 ppm referentes aos carbonos quaternários dos dois anéis de triazina, C-11 e C-10, respetivamente. A caracterização por RMN de 1H e ^{13}C encontra-se descrita na Tabela 2.1.

Tabela 2.1. Atribuições dos prótons e carbonos do trímero **135** seguindo a numeração apresentada no esquema 2.12.

Átomo	¹ H RMN δ (ppm)	¹³ C RMN δ (ppm)
1	8,06; sl	169,0
2	---	137,4
3	7,86; d; J=1,6 Hz	117,8
4	---	135,5
5	---	165,7
6	4,48; quint; J=6,5 Hz	48,3
7	1,39; d; J=6,5 Hz	16,7
8	---	173,0
9	3,66; s	52,0
10	---	169,8
11	---	164,1
NH	11,37; s	---
NHC=O	8,84; d; J=6,5 Hz	---

A massa molecular de **135** foi confirmada por HR-ESI/MS com o pico da molécula protonada $[M+H]^+$ a m/z 531,99455 diferindo em cerca de 4,3 ppm relativamente ao valor de m/z teórico de 531,99682 para uma molécula protonada de $[C_{17}H_{14}Cl_4N_9O_3]^+$. O espectro de massa mostra a presença de picos a m/z 531,99 ($[M+H]^+$, 78%), 533,99 (100%), 535,99 (47,9%) e 537,99 (10,2%), com uma distribuição isotópica característica de moléculas contendo quatro átomos de cloro provenientes de duas unidades de triazina e com abundâncias relativas de 8:10:5:1 (Figura 2.8).

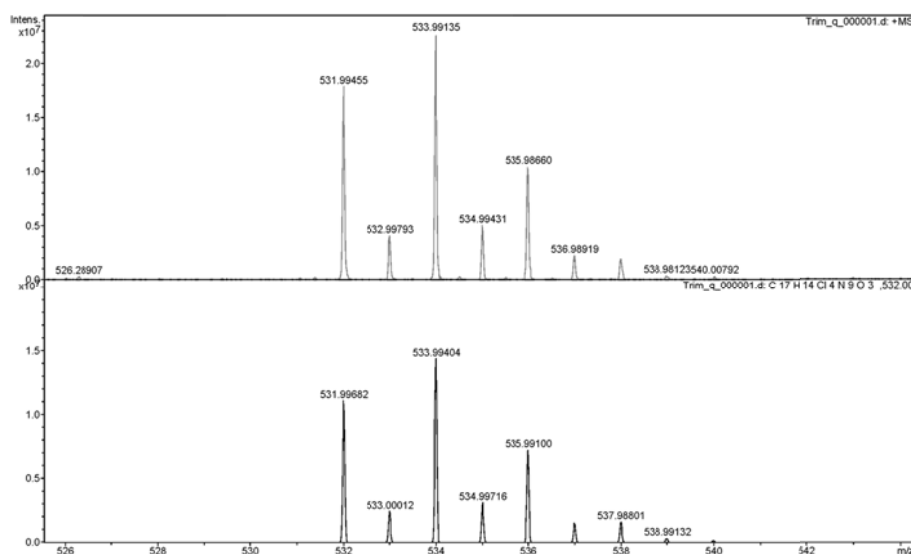


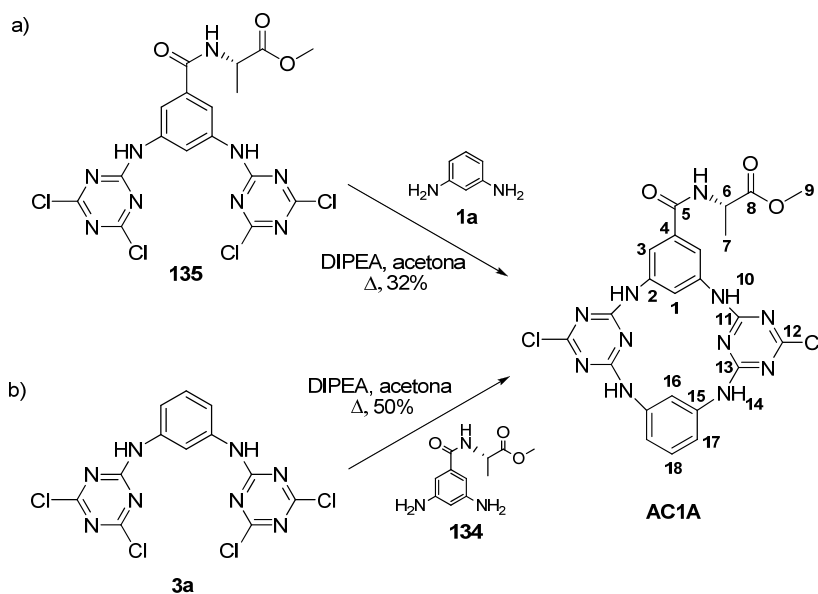
Figura 2.8. Espectro de HR-ESI/MS do trímero **135** (espectro superior) e distribuição teórica das abundâncias isotópicas de C₁₇H₁₄Cl₄N₉O₃ (espectro inferior).

No espectro de IV confirma-se a presença dos grupos amina e amida através das bandas de absorção a 3267 cm⁻¹, dos grupos éster devido às bandas de absorção a 1725 (C=O) e 1184 cm⁻¹ (C-O) e a presença de átomos de cloro com as bandas a 1241 e 852 cm⁻¹.

Na preparação do recetor assimétrico **AC1A** foram utilizadas duas vias sintéticas diferentes delineadas no esquema 2.13. Na via de síntese a) o macrociclo foi obtido por ciclização do trímero quiral **135** (Esquema 2.13), com a benzeno-1,3-diamina **1a**, enquanto que na via b) o *N*¹,*N*³-bis(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina **3a** descrito anteriormente (Esquema 2.1) reagiu com o éster **134**.

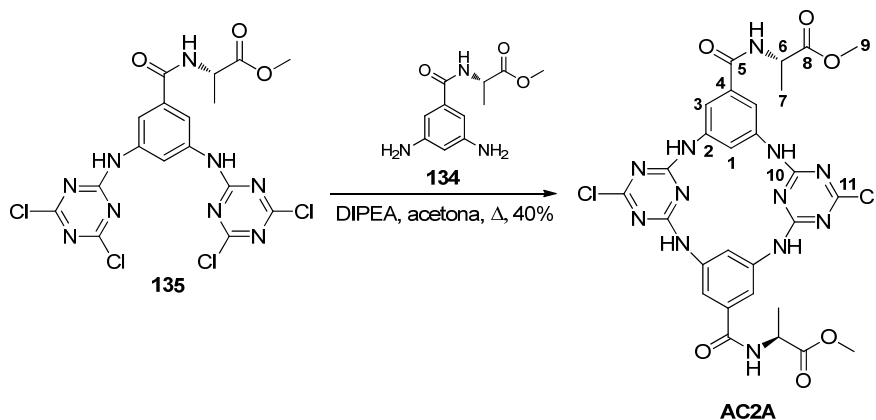
Em ambas as vias de síntese a reação de ciclização foi efetuada em acetona, a alta diluição sob refluxo e na presença de DIPEA. O trímero **3a**, obtido com um rendimento de 81%, mostrou ser mais solúvel do que o trímero quiral **135** e, através da via a) originou **AC1A** com um rendimento de 50%. Em contraste, através da via b) o rendimento de **AC1A** foi de apenas 32%.

Esquema 2.13



O recetor simétrico com duas unidades de L-alanina, **AC2A** foi preparado a partir do trímero **135** utilizando as mesmas condições reacionais de **AC1A** (Esquema 2.14), tendo-se obtido o macrociclo com um rendimento de 40%.

Esquema 2.14



Para a atribuição completa dos prótons e carbonos dos macrociclos sintéticos azacalix[2]areno[2]triazinas **AC1A** e **AC2A** foi necessário recorrer a técnicas de RMN bidimensionais (HMBC, HMQC e COSY). A análise estrutural foi feita primeiramente para o

macrociclo simétrico **AC2A** para facilitar a atribuição dos prótons. Nas Figuras 2.9 e 2.10 encontram-se os espectros de ^1H e ^{13}C de RMN, respetivamente, de **AC2A**.

No espectro de RMN de ^1H de **AC2A** (Figura 2.9) o duplete a δ 1,34 ppm corresponde ao grupo metilo ligado ao carbono quiral (H-7) que se encontra acoplado com o protão quiral H-6 com um $J = 7,0$ Hz e que surge como um quinteto a δ 4,41 ppm, com $J = 7,0$ Hz. O protão da amida aparece como um duplete a δ 8,73 ppm, com o $J = 7,0$ Hz. O grupo metilo da função éster da L-alanina (H-9) aparece como um singuleto a δ 3,61 ppm. A campo mais baixo encontram-se os sinais relativos aos prótons aromáticos H-3 e H-1 como um duplete a δ 7,30 ppm e um singuleto largo a δ 7,80 ppm, respetivamente. Finalmente, os quatro prótons das aminas em ponte surgem como um singuleto a δ 10,06 ppm.

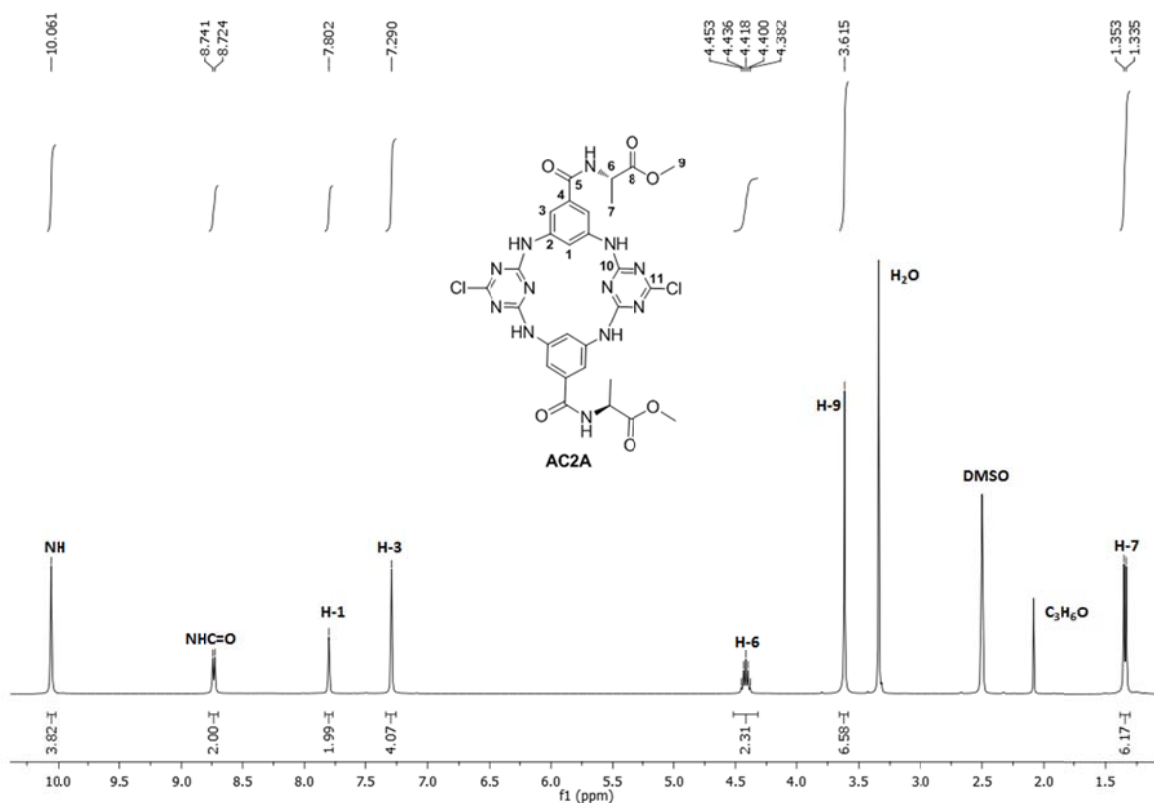


Figura 2.9. Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 de **AC2A**.

No espectro de ^{13}C APT do **AC2A** (Figura 2.10) verificou-se que os sinais dos seis carbonos quaternários estão presentes a campo mais baixo (180-130 ppm), enquanto que os restantes sinais que aparecem a campo mais alto (125-10 ppm) estão relacionados com

os prótons aromáticos presentes no macrociclo C-1 e C-3, com o carbono quiral C-6 e com os grupos metilo C-7 e C-9. O pico de carbono a δ 16,8 ppm corresponde ao grupo metilo C-7, a ressonância a δ 48,5 ppm ao carbono quiral C-6 e o sinal a δ 52,1 ppm ao carbono do grupo metóxilo C-9. Contudo, a atribuição completa das ressonâncias dos carbonos foi conseguida através da análise do espectro de RMN bidimensional HMQC (Cap. 4, pág. 232). Pela correlação direta H-C os picos a δ 119,3 e a 123,3 ppm foram atribuídos aos carbonos C-3 e C-1, respetivamente.

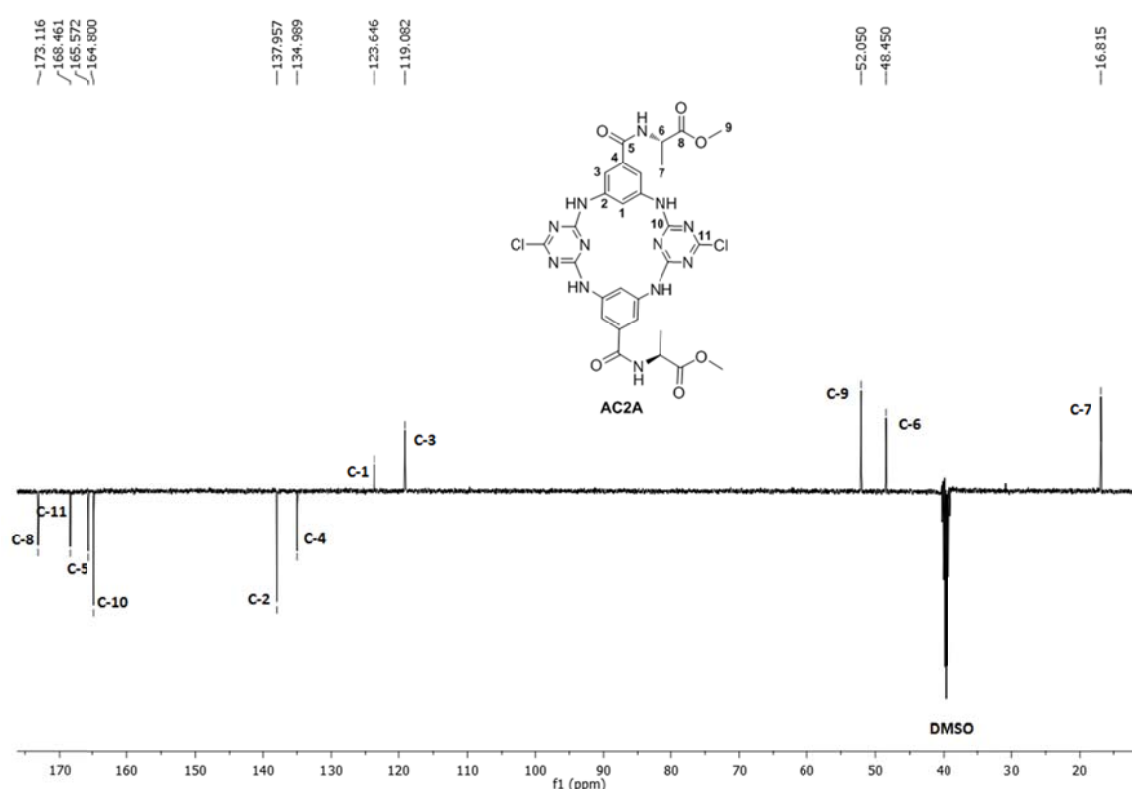


Figura 2.10. Espectro de RMN de ^{13}C de APT em DMSO- d_6 de **AC2A**.

A análise do espectro de HMBC (Figura 2.11) do **AC2A** possibilitou a atribuição dos carbonos quaternários e a confirmação de alguns dos picos de carbono já anteriormente atribuídos. O pico a δ 16,8 ppm do carbono metilo C-7 correlaciona com o quinteto do próton quiral H-6 a δ 4,41 ppm, com o singuleto do grupo metóxilo H-9 a δ 3,61 ppm e com o duplete do grupo metilo H-7 a δ 1,34 ppm. O sinal de carbono a δ 168,2 ppm não apresenta nenhuma correlação com os sinais do espectro de próton indicando que este pico apenas possa ser atribuído aos carbonos da triazina diretamente ligado aos átomos

de cloro, C-11. O pico a δ 165,4 ppm apresenta correlações com o duplete do próton da amida a δ 8,73 ppm, com o duplete do próton aromático a δ 7,30 ppm, H-3, e com o próton quiral H-6, sendo portanto atribuído ao carbonilo do grupo da amida (C-5). O carbono da triazina C-10 aparece a δ 164,6 ppm correlaciona com o singuleto atribuído ao próton das aminas em ponte. O pico a δ 137,8 ppm apresenta correlações com o próton das aminas em ponte, com o próton aromático H-1 a δ 7,80 ppm e com o duplete a δ 7,30 ppm (H-3), correspondendo assim ao carbono aromático C-2. Finalmente, o C-4 é atribuído ao pico a δ 134,8 ppm, que apresenta correlação com os prótons aromáticos H-3.

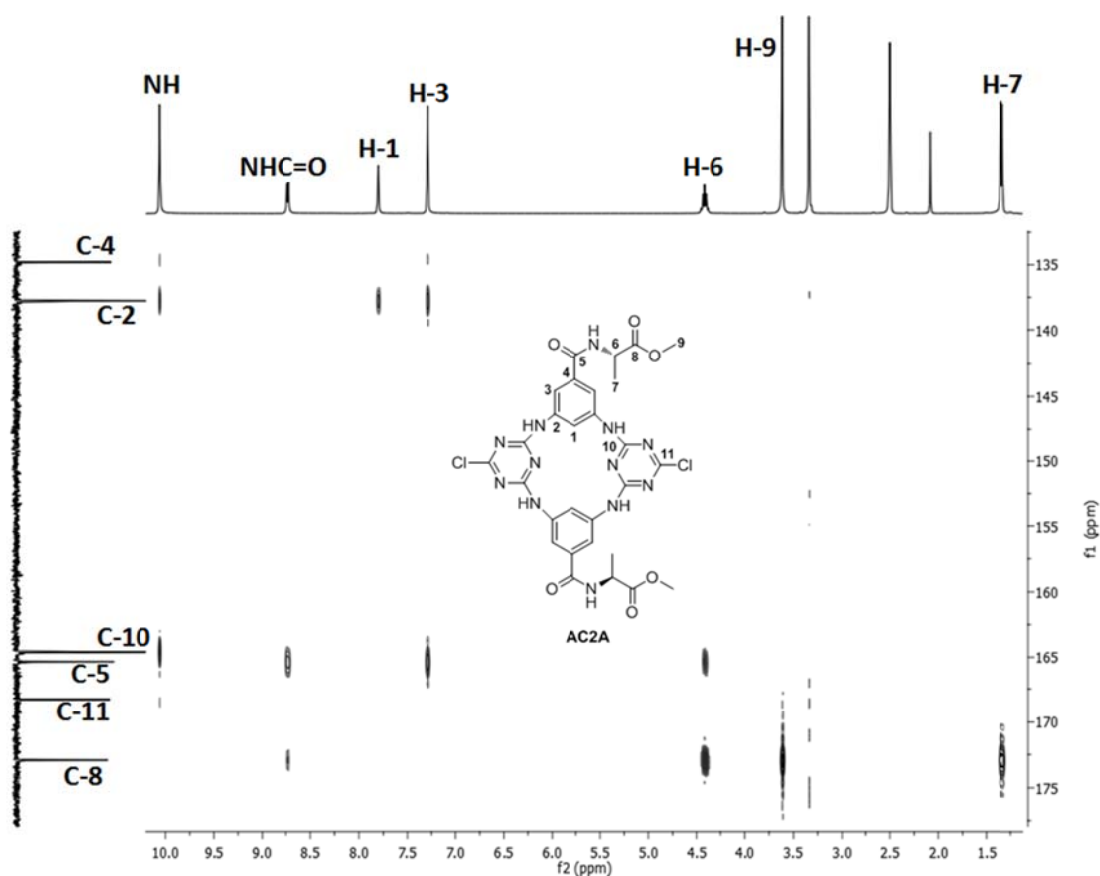


Figura 2.11. Espectro de RMN 2D HMBC em DMSO- d_6 de AC2A.

A caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C encontra-se descrita na tabela 2.2.

Tabela 2.2. Atribuições dos prótons e carbonos do **AC2A** em DMSO- d_6 seguindo a numeração apresentada no esquema 2.14.

Átomo	^1H RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
1	7,80; sl	123,3
2	---	137,8
3	7,30; d; $J = 2,4$ Hz	119,3
4	---	134,8
5	---	165,4
6	4,41; quint; $J=7,0$ Hz	48,5
7	1,34; d; $J= 7,0$ Hz	16,8
8	---	172,9
9	3,61; s	52,1
10	---	164,6
11	---	168,2
NH	10,06; s	---
NHC=O	8,73; d; $J= 7,0$ Hz	---

Como foi observado para **AC2A**, o espectro de RMN de ^1H (Figura 2.12) de **AC1A** apresenta um duplete a δ 1,35 ppm referente ao grupo metilo (H-7) com $J= 7,0$ Hz, e um singuleto a δ 3,62 ppm do grupo metóxilo (H-9). O próton quiral H-6 surge como um quinteto a δ 4,43 ppm com $J= 7,0$ Hz devido aos acoplamentos com os prótons dos grupos metilo (H-7) e amida. Os prótons H-3 do anel substituído aparecem como um singuleto a δ 7,31 ppm e os prótons do anel aromático não substituído ocorrem como um duplo duplete a δ 6,79 ppm (H-17) com $J= 8,0$ e $2,4$ Hz e um tripleto a δ 7,22 ppm (H-18) com $J= 8,0$ Hz. O próton do grupo amida da L-alalina aparece com um duplete a δ 8,74 ppm com $J= 7,0$ Hz. A atribuição das ressonâncias dos prótons das aminas em H-10 e H-14 e dos prótons aromáticos H-1 e H-16 foi efetuada através dos espectros bidimensionais de HMBC e HMQC, como subsequentemente analisado.

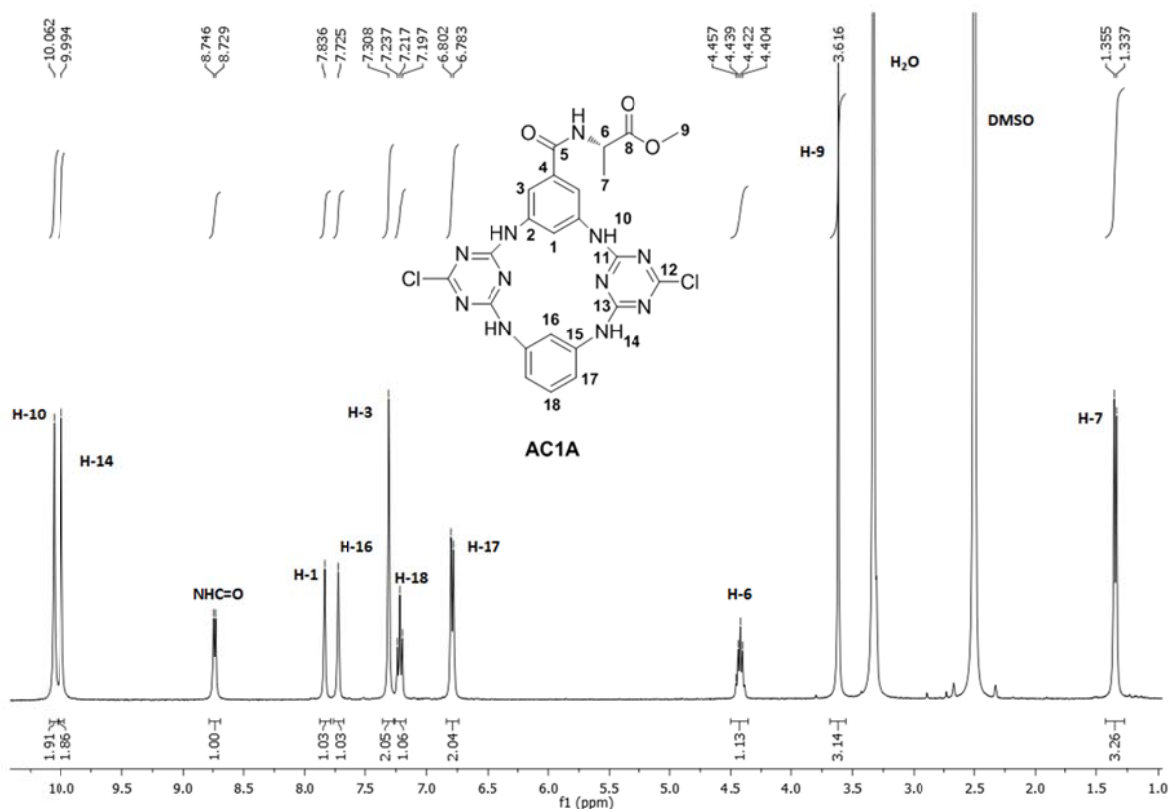


Figura 2.12. Espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 de **AC1A**.

À semelhança de **AC2A** os sinais de carbonos de **AC1A** (Figura 2.13) a δ 17,0, 48,6 e 52,2 ppm foram atribuídos a C-7, C-6 e a C-9, respectivamente. Os carbonos aromáticos C-16, C-3, C-17 e C-18 a δ 118,6, 119,0, 119,2 e 129,2 ppm, respectivamente foram atribuídos por correlação direta H-C.

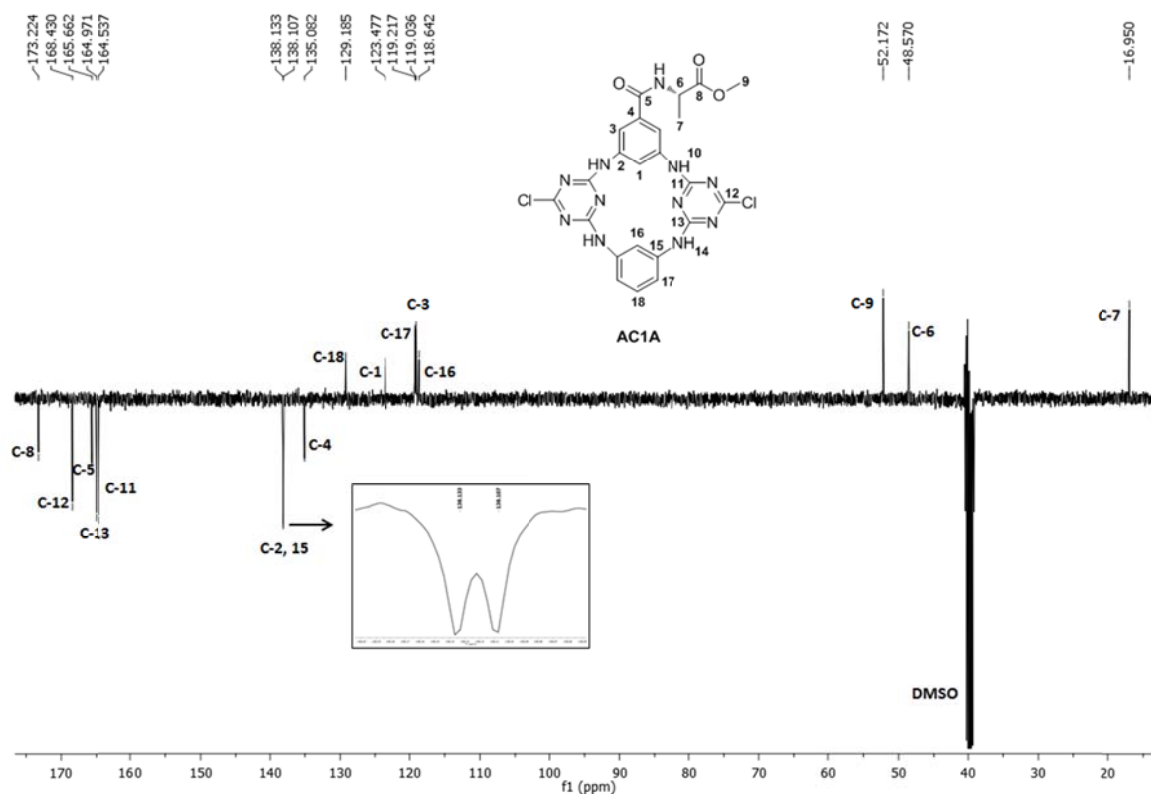


Figura 2.13. Espectro de RMN de ^{13}C APT em DMSO-d_6 do recetor AC1A.

Pela análise do espectro de HMQC (Cap. 4, pág. 234) o protão H-1 é atribuído ao singuleto largo a δ 7,84 ppm que apresenta correlação direta com o carbono a δ 123,5 ppm. A atribuição é efetuada considerando que este sinal de carbono, no espectro de HMBC, correlaciona com o protão H-3. O singuleto largo a δ 7,73 ppm corresponde ao protão do anel aromático não substituído H-16, que correlaciona, no espectro de HMBC, com o protão H-17, cujo sinal de carbono aparece a δ 118,6 ppm. Através de HMBC (Figura 2.14), os sinais dos protões das aminas em ponte são atribuídos, a H-10 a δ 10,06 ppm que correlacionam com os carbonos C-1, C-2 e C-11, enquanto que os protões do H-14 aparecem a δ 9,99 ppm devido à correlação com os carbonos C-13, C-15 e C-16.

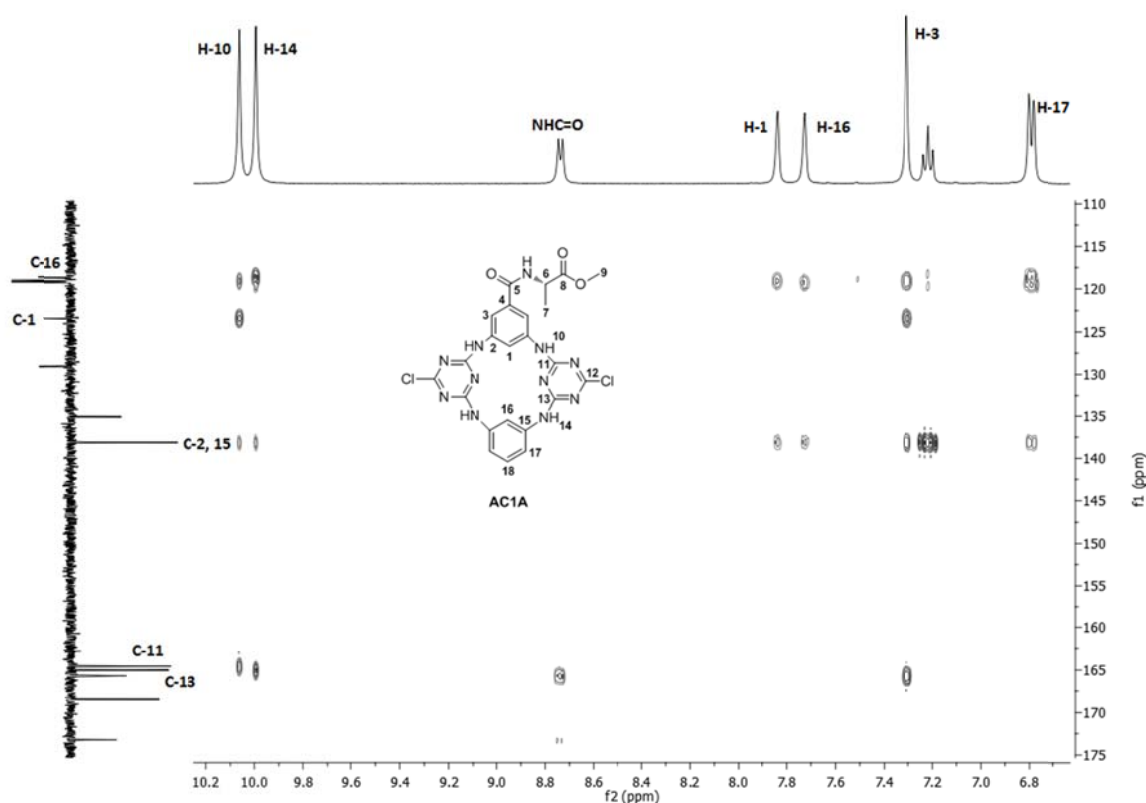


Figura 2.14. Ampliação do espectro de RMN 2D HMBC em DMSO- d_6 de **AC1A**.

Comparativamente com o carbono de **AC2A**, atribuiu-se para **AC1A** os carbonos quaternários, a δ 173,2 ppm surge o C-8 do carbonilo do éster, a δ 168,4 ppm o C-12 do carbono ligado ao átomo de cloro da triazina, a δ 165,7 ppm o C-5 do carbonilo da amida e o C-4 aparece a δ 135,1 ppm. O carbono C-11 da triazina a δ 164,5 ppm é atribuído inequivocamente pelo facto de se correlacionar com o sinal dos prótons das aminas em ponte, H-10. O sinal do carbono a δ 165,0 ppm acoplado com as aminas em ponte H-14 atribui-se ao carbono C-13. Verificou-se também que os carbonos quaternários C-2 do anel aromático substituído e C-15 do anel aromático não substituído, ambos ligados diretamente às aminas em ponte (H-10 e H-14) apresentam dois picos muito próximos a δ 138,1 ppm (ver ampliação da Figura 2.13). Na tabela 2.3 são apresentados, resumidamente, os valores de δ , J e multiplicidade para os prótons e carbonos do recetor **AC1A**.

Tabela 2.3. Valores de δ , J e multiplicidade para os espectros de ^1H e ^{13}C do recetor **AC1A** em DMSO- d_6 seguindo a numeração do esquema 2.13.

Átomo	AC1A	
	^1H (δ ppm)	^{13}C (δ ppm)
1	7,84; sl	123,5
2	--	138,1
3	7,31; d; $J=2,4$ Hz	119,0
4	--	135,1
5	--	165,7
6	4,43; quint; $J=7,0$ Hz	48,6
7	1,35; d; $J=7,0$ Hz	17,0
8	--	173,2
9	3,62; s	52,2
10	10,06; s	--
11	--	164,5
12	--	168,4
13	--	165,0
14	9,99; s	--
15	--	138,1
16	7,73; sl	118,6
17	6,79; dd; $J=8,0$ e $2,4$ Hz	119,2
18	7,22; t; $J=8,0$ Hz	129,2
NHC=O	8,74; d; $J=7,0$ Hz	--

No espectro de HR-ESI/MS de **AC1A** (Figura 2.15) o pico correspondente à molécula protonada $[\text{M}+\text{H}]^+$ aparece a m/z de 568,11662 diferindo em cerca de 7,8 ppm relativamente ao valor de m/z teórico de 568,11222 para uma molécula protonada de $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_9\text{O}_3]^+$. Para **AC2A** o pico correspondente à molécula protonada ocorre a um valor de m/z de 697,15259 e com um erro associado de 3,2 ppm, e o valor de m/z observado está consistente com a existência de mais uma unidade adicional do éster de L-alanina em relação ao **AC1A**. Além do pico correspondente à molécula protonada $[\text{M}+\text{H}]^+$ ambos os espectros apresentam também picos com distribuições isotópicas consistentes

com a presença de dois átomos de cloro das triazinas e com abundâncias relativas de 10:6:1.

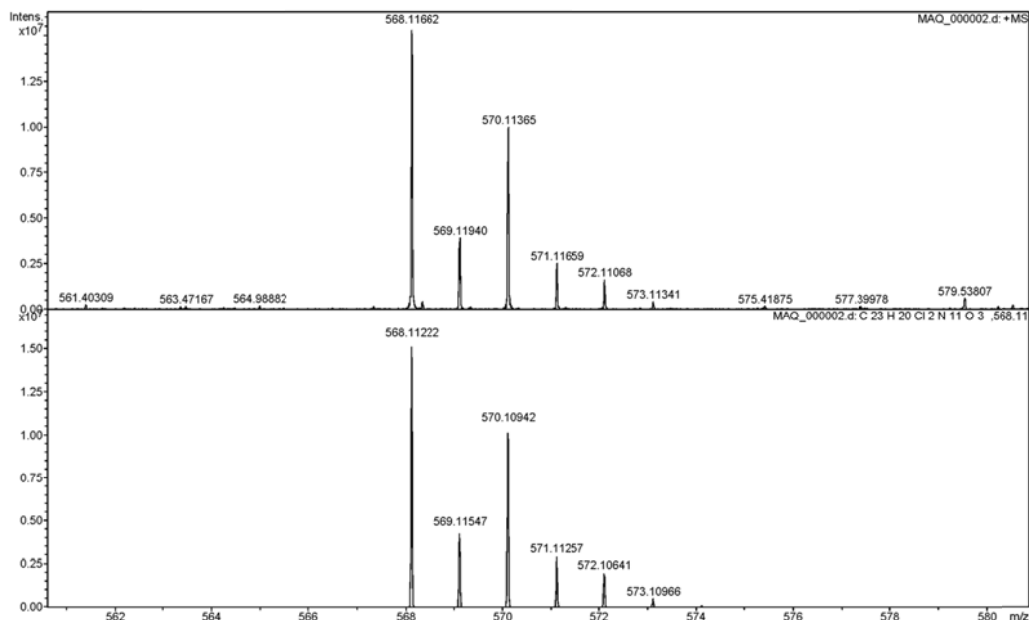
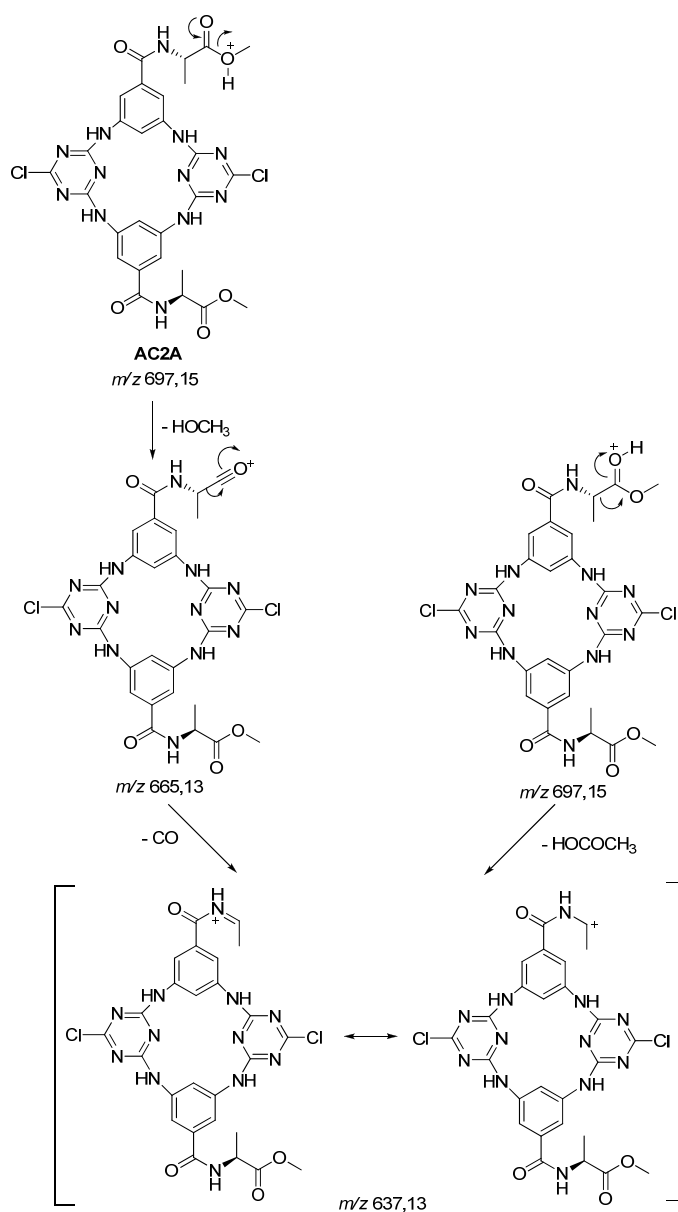


Figura 2.15. Espectro de HR-ESI/MS do **AC1A** (espectro superior) e distribuição teórica das abundâncias isotópicas de C₂₃H₂₀Cl₂N₁₁O₃ (espectro inferior).

No espectro de MS² do pico da molécula protonada de **AC2A** foram detetados picos com valores de *m/z* consistentes com o mecanismo de fragmentação de **AC2A** proposto no esquema 2.15. Neste mecanismo a fragmentação ocorre apenas numa unidade de L-alanina mantendo-se intacta a plataforma de azacalix[2]areno[2]triazina.

Esquema 2.15



A estereoquímica das unidades de L-alanina foi confirmada com a determinação da estrutura cristalina de **AC2A** por difração de raios X. Os parâmetros cristalográficos conjuntamente com os dados de refinamento estrutural mais relevantes são apresentados no Capítulo 4 (Tabela 4.1, pág. 263). O composto **AC2A** cristalizou no sistema cristalino triclinico, grupo espacial quiral *P*1, a partir de uma unidade assimétrica constituída por duas moléculas independentes (A e B) e quinze moléculas de solvente:

cinco moléculas de água e dez moléculas de DMSO. Duas moléculas de DMSO e duas moléculas de água têm fatores de ocupação de 0,5 originando a formula molecular **AC2A**•4,5(DMSO) •2H₂O.

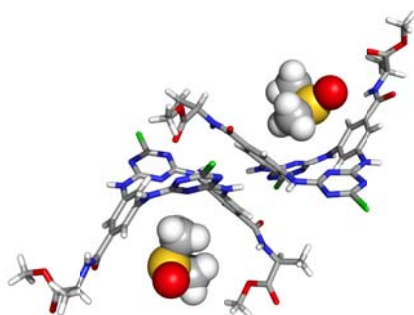
Tabela 2.4. Distâncias e ângulos de ligação nas pontes de átomos de azoto de **AC2A**.^{a), b)}

Distâncias de ligação / Å			
C(1)-N(2)	1,343(10), 1,322(9)	N(2)-C(3)	1,394(9), 1,401(9)
C(5)-N(6)	1,421(9), 1,424(9)	N(6)-C(7)	1,355(10), 1,340(10)
C(9)-N(10)	1,343(10), 1,325(10)	N(10)-C(11)	1,424(9), 1,442(10)
C(13)-N(14)	1,425(9), 1,442(9)	N(14)-C(15)	1,361(9), 1,344(9)
Ângulos de ligação /(°)			
C(1)-N(2)-C(3)	129,6(7), 128,2(6)	C(5)-N(6)-C(7)	128,1(6), 128,2(6)
C(9)-N(10)-C(11)	128,8(6), 129,2(7)	C(13)-N(14)-C(15)	128,3(6), 126,7(6)

^{a)} Os valores em *itálico* correspondem à molécula B; ^{b)} Os átomos C(3), C(5), C(11) e C(13) são carbonos dos anéis de triazina enquanto que os carbonos designados como C(1), C(9), C(7) e C(15) pertencem aos anéis benzênicos.

As estruturas das moléculas A e B são muito semelhantes diferindo na orientação espacial dos grupos éster metílico como se pode observar na Figura 2.16 (perspectiva a)). De facto, em A os grupos éster metílico têm ângulos de torsão N-C-C=O de -55,6° e -47,4° e ângulos de torsão de N-C-C-O de 147,6° e 136,9°, enquanto em B estes grupos exibem ângulos de torsão N-C-C=O e N-C-C-O de 147,0° e -123,9° e -36,6° e 56,8°, respetivamente. Esta diferença conformacional é consequência de ligações de hidrogénio estabelecidas entre os grupos amida e as moléculas de solvente de DMSO (ver *infra*).

a)



b)

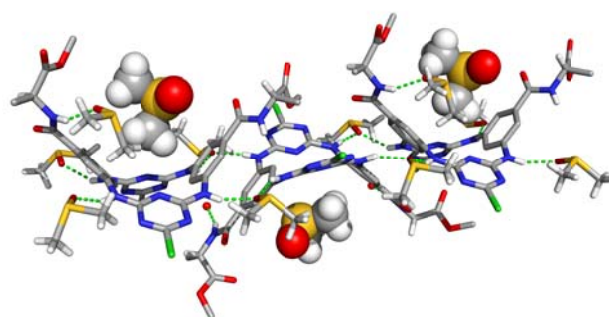


Figura 2.16. Aspectos estruturais no estado sólido de **AC2A**•4,5(DMSO) •2H₂O. A perspectiva a) mostra que A e B acomodam na cavidade superior da conformação 1,3-alternada uma molécula de DMSO bem como eventuais interações π - π entre os seus anéis benzénicos; perspectiva b) mostra a estrutura 1D de ligações de hidrogénio S=O...H-N formadas entre moléculas de **AC2A** e as moléculas de água e DMSO circundantes. As ligações de hidrogénio estão representadas como linhas tracejadas a verde.

O recetor **AC2A** apresenta uma conformação 1,3-alternada com os anéis benzénicos e triazina intercetando o plano dos quatro átomos de azoto em ponte a ângulos diedros médios de 47,8° e 27,3° respetivamente, originando uma cavidade côncava com distâncias médias C-H...H-C no bordo inferior de apenas 2,959 Å. Estas dimensões são comparáveis às encontradas nas estruturas cristalinas de outros derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina. [3, 19] Na Tabela 2.4 encontram-se os valores médios das distâncias de ligação C-N para os anéis de triazina (1,34(1) Å) são típicos de ligações duplas C-Nsp², enquanto que os valores correspondentes para os anéis benzénicos

(1,42(1) Å) são sistematicamente mais longos, próximos dos valores esperados para uma ligação simples C-N_{sp}³. Este facto estrutural é consistente com uma melhor deslocalização de eletrões dos átomos de azoto em ponte para os anéis de triazina, deficientes em eletrões π , do que para os anéis benzénicos. Este facto está de acordo com os ângulos diedros calculados.

O recetor **AC2A** apresenta outros aspetos estruturais derivados do empacotamento cristalino como ilustrado na Figura 2.17. As moléculas A e B acomodam no bordo superior uma molécula de DMSO com um grupo metilo completamente inserido dentro da cavidade, estabilizado eventualmente por interações C-H $\cdots\pi$; dois anéis aromáticos de A e B adotam uma disposição paralela separados por uma distância de 3,464 Å consistente com a existência de interações π - π . As moléculas de A e B estão ligadas através de uma rede de ligações de hidrogénio 1D, as quais são compostas de quatro pontes de S=O \cdots H-N (átomos de azoto em ponte) independentes com distâncias entre 2,811 e 2,891 Å e ângulos O \cdots H-N correspondentes entre 171° e 155°. Como foi referido anteriormente, as moléculas A e B não são equivalentes relativamente às ligações de hidrogénio formadas pelos grupos amida. Os dois grupos amida de A estão envolvidos em ligações de hidrogénio com distâncias N \cdots O de 2,886 e 2,995 Å enquanto que em B apenas um grupo amida participa numa ligação S=O \cdots H-N com uma distância O \cdots N de 2,768 Å. Estes aspetos estruturais são consistentes com as diferenças conformacionais entre as unidades de L-alanina de A e B. Adicionalmente, as distâncias encontradas no estado sólido das moléculas de água para os átomos de azoto das triazinas e moléculas de DMSO sugerem a existência de ligações N \cdots H-O e O \cdots H-O. Contudo, a análise completa destas interações está limitada pela ausência dos hidrogénios das águas, as quais não foram reveladas pelos mapas de diferença de Fourier calculados após os últimos refinamentos da estrutura.

Quando a estrutura cristalina é visualizada segundo a direção definida pelo eixo cristalográfico a (Figura 2.17) surgem canais ocupados por moléculas de água e DMSO.

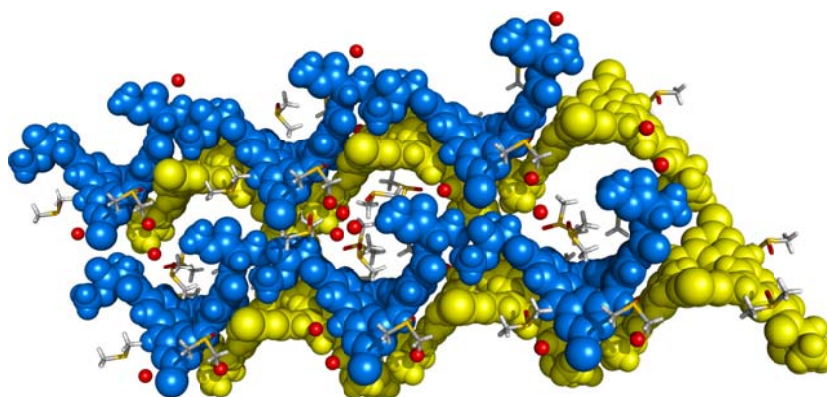
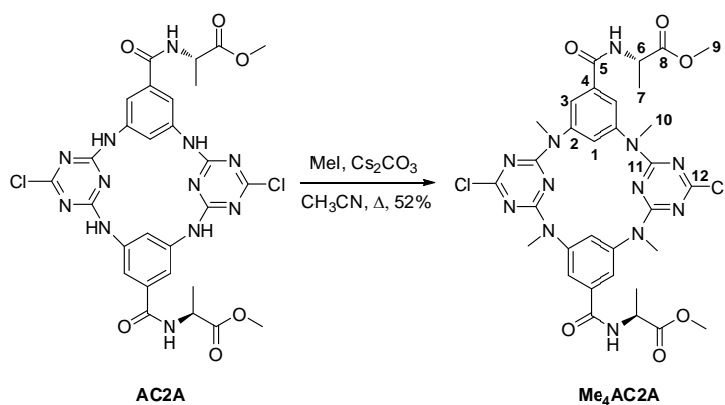


Figura 2.17. Perspetiva do empacotamento cristalino de **AC2A**•4,5(DMSO)•2H₂O mostrando a formação de canais ao longo da direção definida pelo eixo cristalográfico *a*, os quais estão preenchidos por moléculas de solvente. As moléculas de A e B estão representadas como esferas amarelas e azuis respetivamente.

O recetor **AC2A** foi metilado nos átomos de azoto em ponte de modo a aumentar a sua solubilidade em solventes orgânicos menos polares, permitindo a utilização subsequente de CDCl₃ nas titulações de RMN de ¹H descritas no capítulo 3. Adicionalmente, esta modificação estrutural leva a que o reconhecimento de substratos por ligações de hidrogénio ocorra exclusivamente através das unidades de L-alanina. Esta metilação foi realizada com MeI e Cs₂CO₃ em acetonitrilo a refluxo, obtendo-se o recetor **Me₄AC2A** com um rendimento de 52% (Esquema 2.16).

Esquema 2.16



A metilação completa de **AC2A** foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H com o desaparecimento do sinal dos prótons das aminas em ponte e aparecimento de um singuleto a δ 3,37 ppm que integra para doze prótons referente aos grupos N-Me (Figura 2.18).

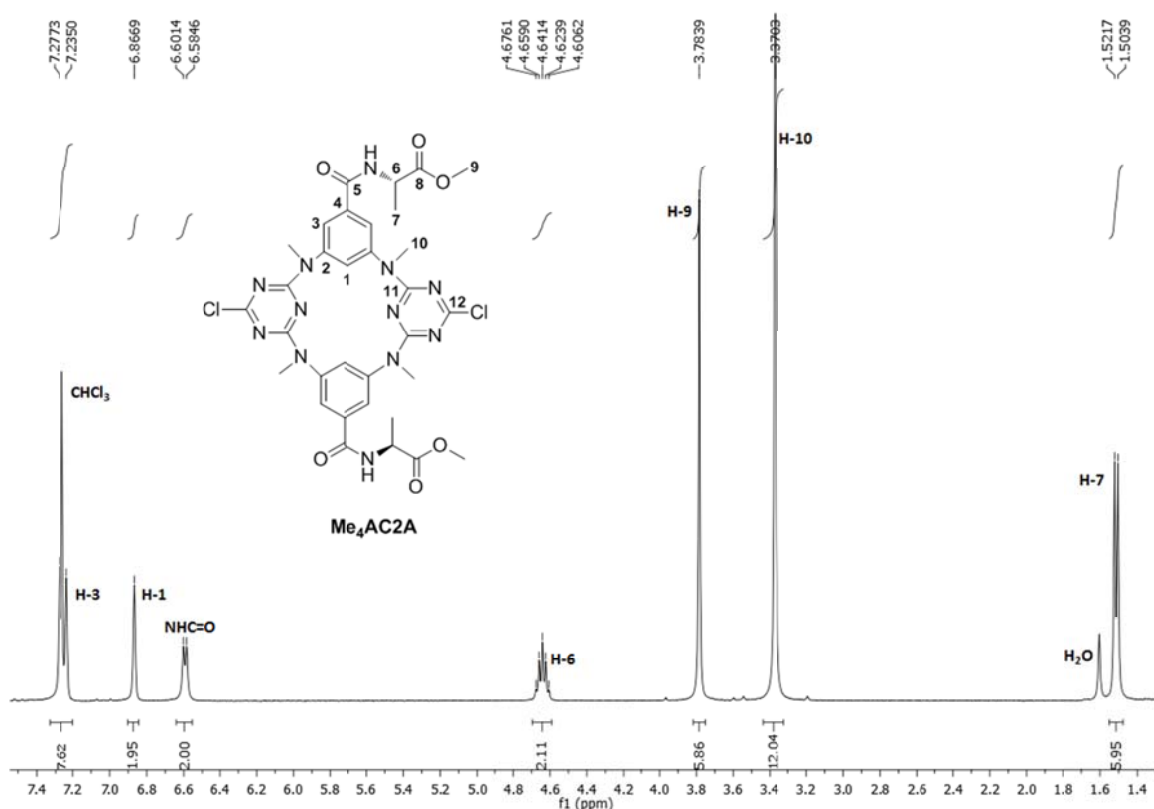


Figura 2.18. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de **Me₄AC2A**.

A atribuição de prótons e carbonos para **Me₄AC2A** foi realizada por comparação com **AC2A**. Contrariamente ao que foi observado para **AC2A**, os prótons H-3 aparecem como dois singletos distintos a δ 7,24 e 7,28 ppm integrando para dois prótons cada em vez de um único singuleto integrando para quatro prótons. A não equivalência dos prótons H-3 é corroborada pelo espectro de RMN de ^{13}C APT que apresenta dois sinais distintos relativos aos carbonos C-3 a δ 124,9 e 125,3 ppm. Também se observa o desdobramento dos sinais de carbono relativos ao C-2 e C-10 (Figura 2.19).

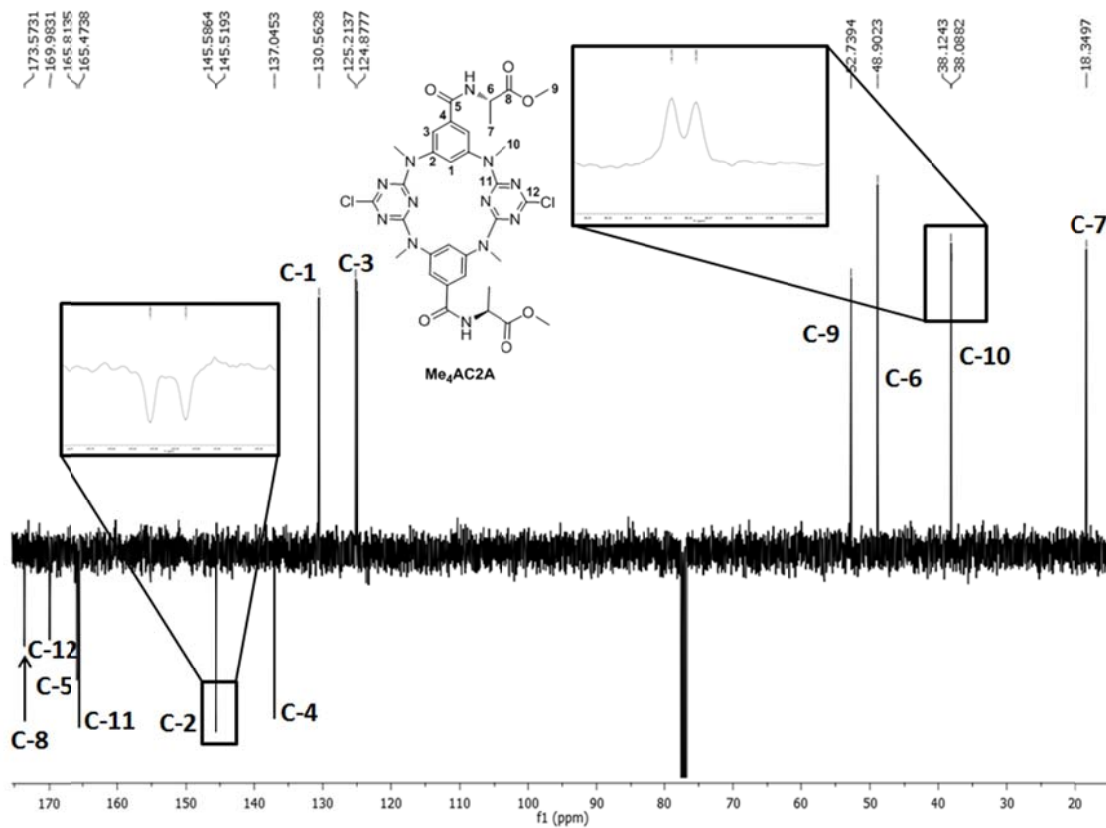


Figura 2.19. Espectro de RMN de ¹³C em CDCl₃ de **Me₄AC₂A**.

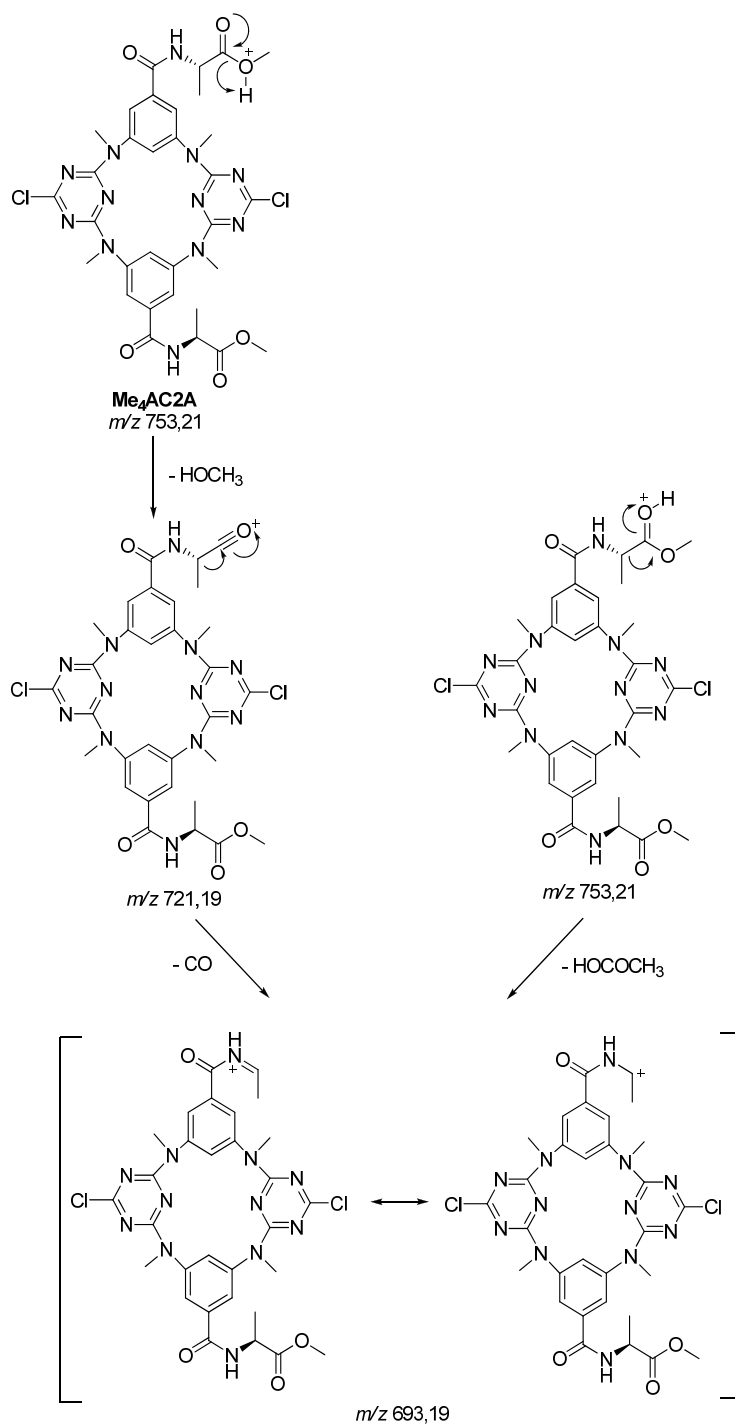
Na tabela 2.5 encontram-se os valores dos desvios químicos para as ressonâncias observadas nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C de **Me₄AC₂A**.

Tabela 2.5. Valores de δ , J e multiplicidade para os espectros de ^1H e ^{13}C de RMN em CDCl_3 de

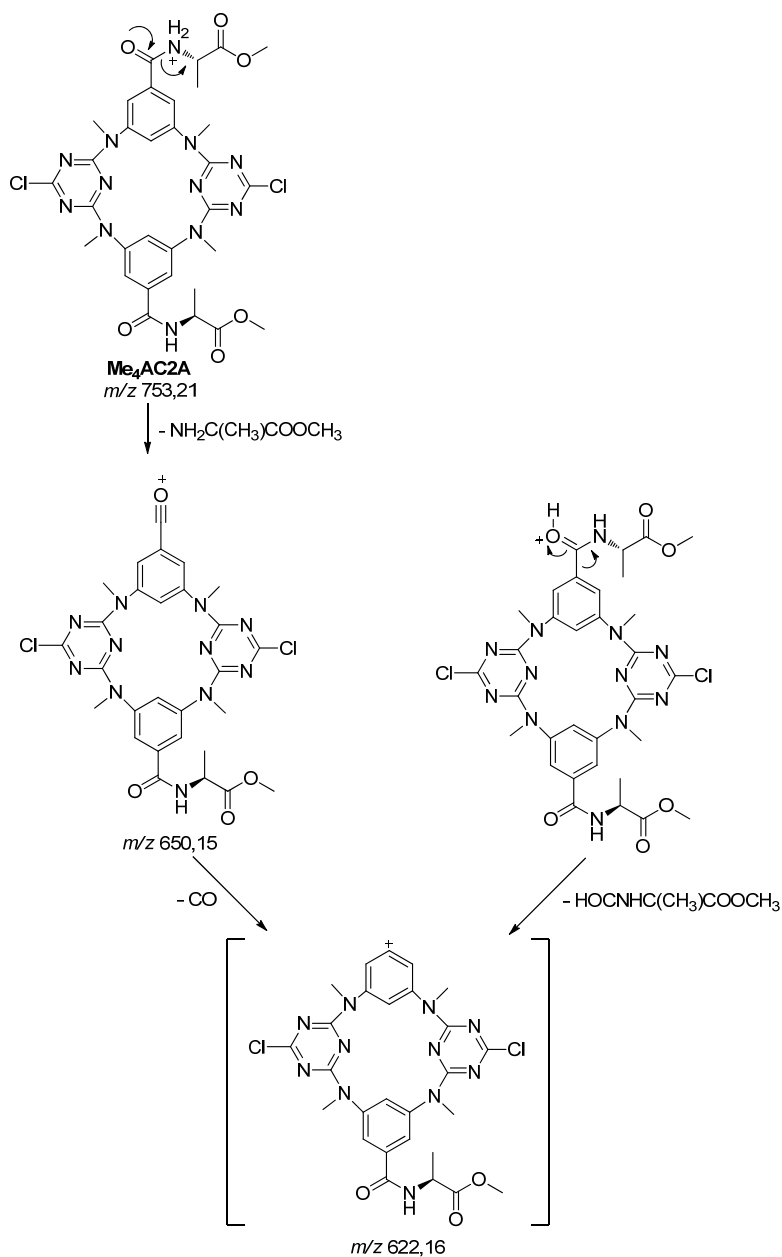
Me₄AC₂A.		
Átomo	Me₄AC₂A	
	^1H (δ ppm)	^{13}C (δ ppm)
1	6,87; s	130,6
2	--	145,6
3	7,24; s	124,9
	7,28; s	125,3
4	--	137,1
5	--	165,9
6	4,64; quint; $J = 7,0$ Hz	48,9
7	1,51; d; $J = 7,0$ Hz	18,4
8	--	173,6
9	3,78; s	52,8
10	3,37; s	38,1
11	--	165,5
12	--	170,0
NHC=O	6,59; d; $J = 7,0$ Hz	--

A formação de **Me₄AC₂A** foi corroborada por HR-ESI/MS com o aparecimento do pico da molécula protonada a m/z de 753,21393 diferindo 4,7 ppm relativamente ao m/z teórico de 753,21013. A fragmentação da molécula protonada por MS^2 é equivalente à apresentada para o **AC₂A** por perdas sucessivas de MeOH (32 u.m.a.) e de CO (28 u.m.a.) a partir de uma unidade de L-alanina. Contudo, ao contrário do observado para **AC₂A**, esta unidade é completamente perdida como ilustrado nos esquemas 2.17a e 2.17b.

Esquema 2.17a



Esquema 2.17b



A estrutura de **Me₄AC2A** no estado sólido foi determinada por difração de raios X. O composto cristalizou no sistema cristalino monoclinico segundo o grupo espacial quiral $P2_1$ a partir de uma unidade assimétrica constituída por uma molécula de **Me₄AC2A** e uma molécula de solvente de CHCl_3 , a qual foi encontrada desordenada em duas posições

tetraédricas alternativas com fatores de ocupação de x e $1-x$ com x igual a 0,25 (1). A estrutura molecular de **Me₄AC2A** (Figura 2.20) mostra que a molécula de solvente encontra-se localizada entre os dois braços de L-alanina. O macrociclo apresenta uma conformação 1,3-alternada com um ângulo diedro médio entre os planos dos anéis benzénicos e o plano dos átomos de azoto em ponte de 69,6° enquanto que os anéis de triazina fazem com este plano um ângulo diedro médio de apenas 32,9°. Contudo, quando estes valores são comparados com os calculados para **AC2A** a concavidade de **Me₄AC2A** é mais pronunciada originando uma distância C-H...H-C no bordo inferior (hidrogénios localizados ao lado dos átomos de cloro da triazina) de 3,629 Å, enquanto que em **AC2A** esta distância é substancialmente mais curta (0,67 Å). Este facto estrutural sugere que a comunicação eletrónica entre os anéis aromáticos através dos átomos de azoto em ponte de tetraazacalix[2]areno[2]triazina é menor em **Me₄AC2A** do que em **AC2A**. Contudo, em **Me₄AC2A**, as distâncias médias das ligações C-N em ponte para os anéis de triazina (1,360(4) Å) e para os anéis benzénicos (1,435(4) Å) são ligeiramente maiores (*ca.* 0,02 Å) que as correspondentes em **AC2A** refletindo marginalmente aquele facto estrutural.

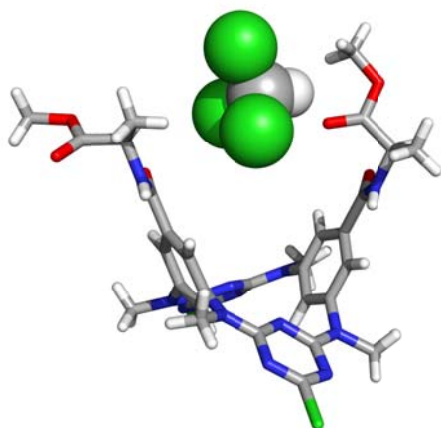


Figura 2.20. Estrutura de raios X de **Me₄AC2A** mostrando uma molécula de CHCl₃ localizada entre os braços de L-alanina. A molécula de CHCl₃ encontra-se representada como esferas na posição tetraédrica de desordem com maior ocupação.

Tabela 2.6. Distâncias e ângulos de ligação nas pontes de átomos de azoto de **Me₄AC2A**.^{a)}

Distâncias de ligação /Å			
C(15)-N(14)	1,360(4)	N(28)-C(26)	1,447(4)
C(19)-N(21)	1,362(4)	N(21)-C(22)	1,427(4)
C(5)-N(7)	1,367(4)	N(7)-C(8)	1,429(4)
C(1)-N(28)	1,352(4)	N(14)-C(12)	1,435(4)
Ângulos de ligação /(°)			
C(15)-N(14)-C(12)	121,2(2)	C(5)-N(7)-C(8)	121,3(2)
C(19)-N(21)-C(22)	123,0(3)	C(1)-N(28)-C(26)	122,0(2)

^{a)} Os átomos designados como C(1), C(5), C(15) e C(19) são carbonos das triazinas e os átomos designados por C(8), C(12), C(22) e C(26) são dos anéis benzénicos.

Na estrutura cristalina as moléculas de **Me₄AC2A** estão automontadas através de ligações de hidrogénio estabelecidas entre os grupos amida de moléculas vizinhas com distâncias N...O de 2,940(4) e 2,891(4) Å e ângulos N-H...O de 143 e 163°, respetivamente. Estas interações originam uma rede 2D de ligações de hidrogénio como mostrado na Figura 2.21. Nesta figura é também visível que o grupo éster metílico de uma molécula vizinha se encontra dentro da cavidade do macrociclo entre os anéis benzénicos de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com um grupo C-H apontando para estes anéis a distâncias de 3,03 e 3,42 Å sugerindo a existência de interações C-H... π .

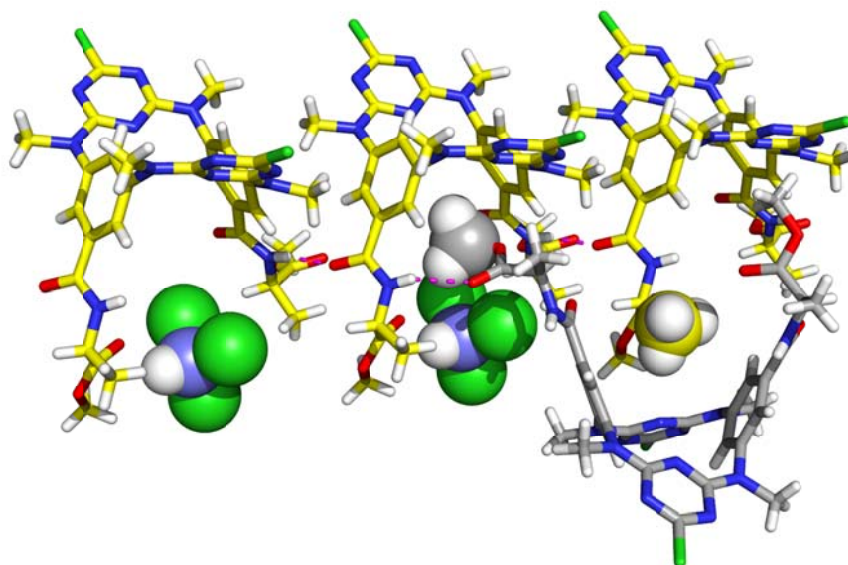
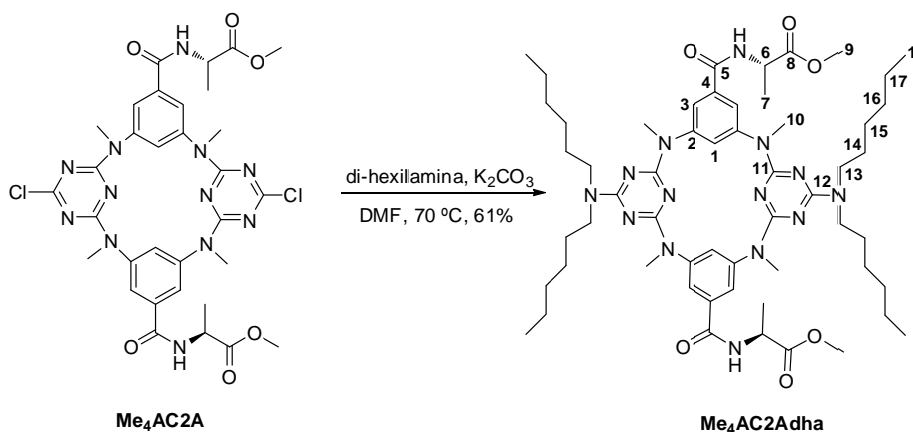


Figura 2.21. Empacotamento cristalino de **Me₄AC2A** com as moléculas de CHCl_3 e os grupos metilo dentro da cavidade representadas como esferas.

Posteriormente, a substituição dos átomos de cloro das unidades triazina do recetor **Me₄AC2A** por di-hexilamina originou o recetor **Me₄AC2Adha** com um rendimento de 61% (Esquema 2.18).

Esquema 2.18



Através da análise do espectro de ^1H de RMN verificou-se o aparecimento de novos picos na região relativa a prótons de cadeias alifáticas, a δ 0,89-1,63 ppm, confirmando-se assim a introdução da di-hexilamina (Figura 2.22).

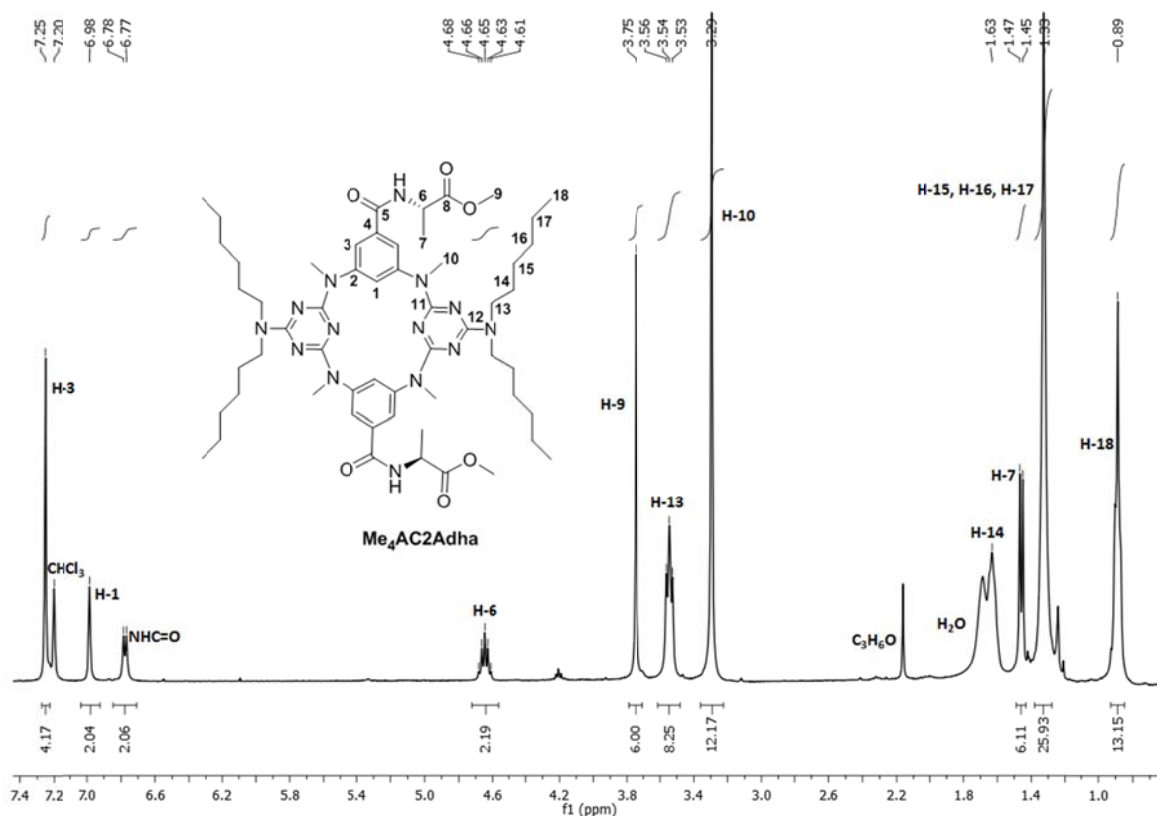


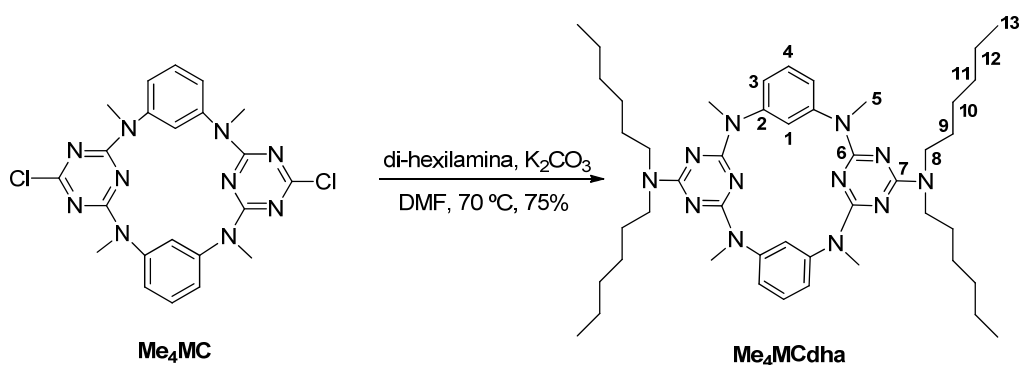
Figura 2.22. Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ de **Me₄AC₂Adha**.

Por HR-ESI/MS confirmou-se a obtenção do composto **Me₄AC₂Adha** através do pico da molécula protonada a m/z 1051,6935 com um erro de 0,1 ppm em relação ao valor teórico calculado para o composto C₅₆H₈₇N₁₄O₆ de m/z 1051,6934. O pico da molécula protonada não apresentou uma distribuição característica da presença de dois átomos de cloro na molécula, confirmando assim a substituição desses átomos de cloro do **Me₄AC₂A** pelas di-hexilaminas.

A derivatização acima descrita permitirá usar o recetor **Me₄AC₂Adha** como um transportador sintético transmembranar de aniões, em que os grupos funcionais ligados aos anéis benzénicos serviriam para estabelecer associações com o substrato. Uma vez estabelecida a associação, o aumento da lipofília, com a substituição dos átomos de cloro das unidades de triazina por cadeias alifáticas, mediando o transporte do substrato através da membrana como carregador ou pela abertura de um canal transmembranar. [23, 24] Este tipo de estudo encontra-se em curso não sendo possível apresentar nenhum dado no âmbito desta tese.

No seguimento desta ideia e com um intuito comparativo também se sintetizou o composto análogo **Me₄MCdha** a partir do macrociclo **4bb** (Esquema 2.19). Os macrociclos **Me₄MCdha** e **4bb** não possuem qualquer substituinte ligado diretamente aos anéis benzênicos o que faz com que seja possível avaliar a influência dos grupos substituintes dos anéis em qualquer estudo de associação ou qualquer outro tipo de avaliação biológica ou química.

Esquema 2.19



O novo composto **Me₄MCdha** foi caracterizado através da técnica de RMN de ¹H e ¹³C por comparação com o espectro de próton do macrociclo precursor **4bb** (Figura 2.23).

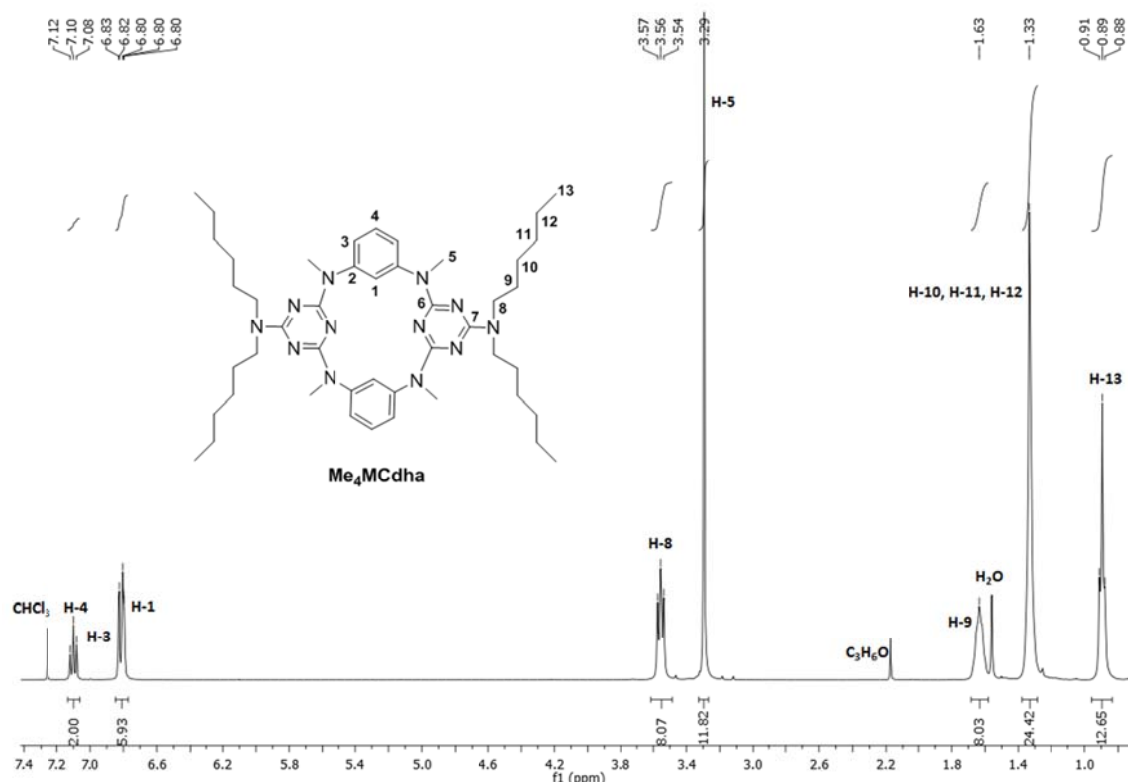


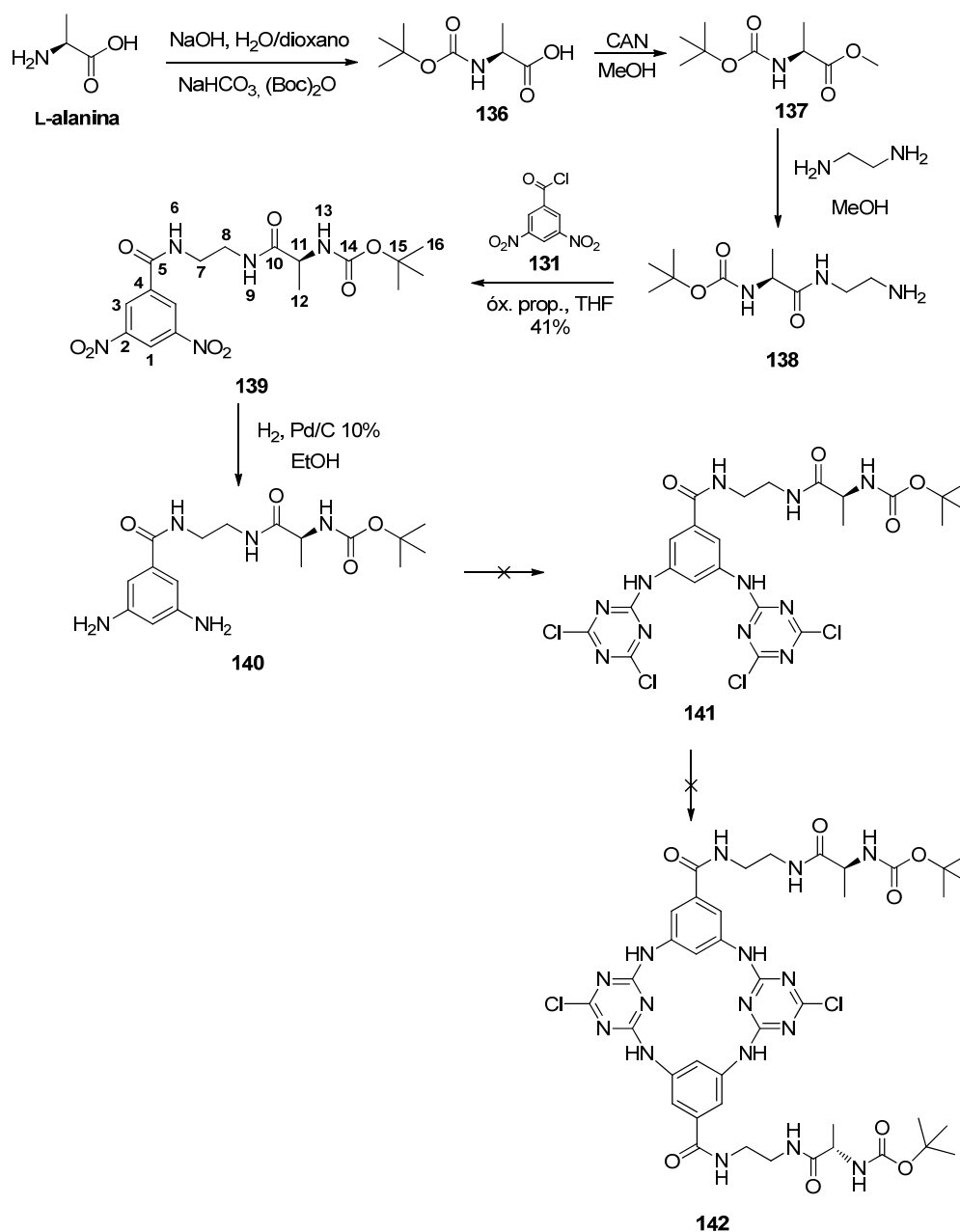
Figura 2.23. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 de **Me₄MCdha**.

Também se detetou o pico da molécula protonada a m/z 793,61 referente ao composto **Me₄MCdha**, pela técnica de HR-ESI/MS.

Na continuação do desenvolvimento de recetores baseados em tetraaza[2]areno[2]triazina incorporando unidades com vários locais de ligação, para o reconhecimento molecular de substratos de interesse biológico através de múltiplas ligações de hidrogénio, idealizou-se o macrocilo **142** (Esquema 2.20). A unidade de reconhecimento contém três grupos amida sendo construída a partir do aminoácido L-alanina como os macrociclos **AC1A**, **AC2A** e **Me₄AC2A**.

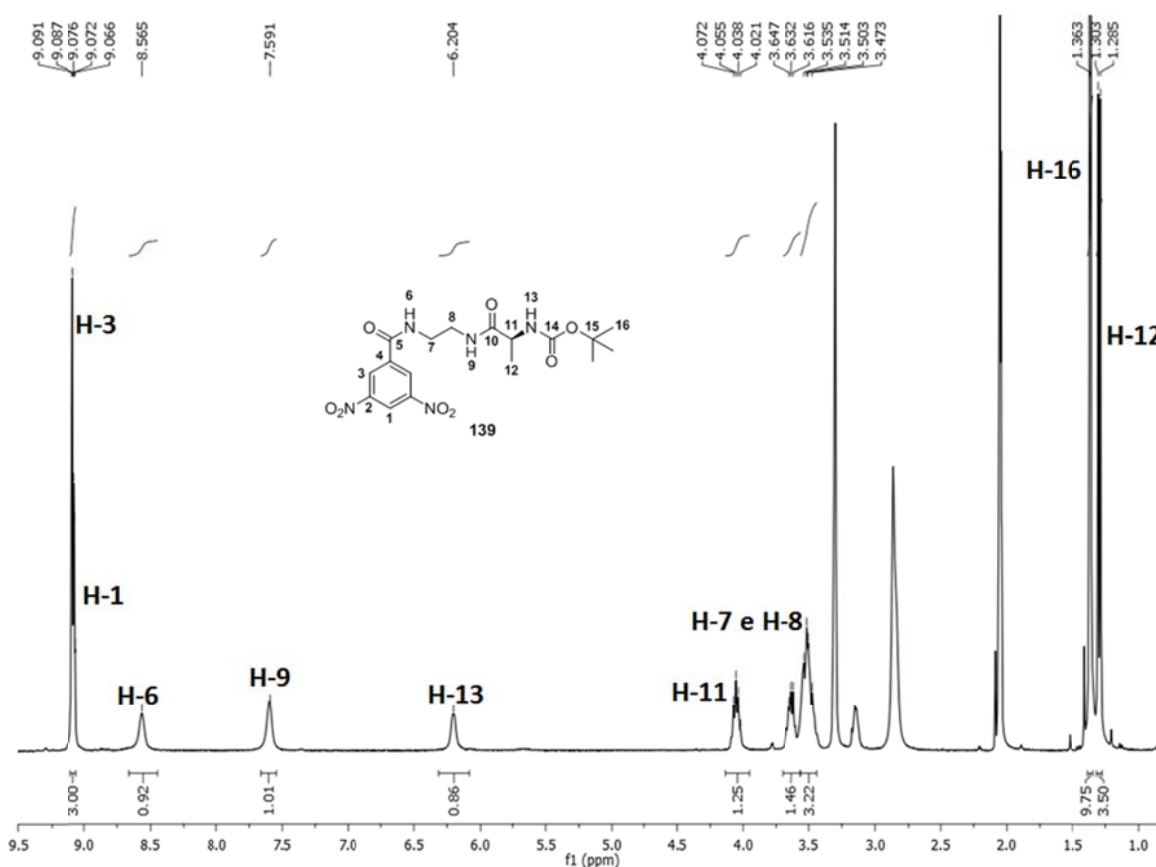
Começou-se por proteger a função amina da L-alanina com o grupo Boc, dando origem ao ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanóico **136** com um rendimento de 78% (Esquema 2.20). Seguidamente, o grupo ácido foi esterificado utilizando como agente oxidante o sal de amónio do anião complexo $[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$ (CAN) em MeOH tendo-se obtido o 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de metilo **137** com um rendimento de 62%.

Esquema 2.20



Posteriormente, fez-se reagir este composto com etilenodiamina em MeOH para originar o carbamato **138**. Os intermediários **136** e **137** foram identificados por RMN de ¹H e por comparação com os dados existentes na literatura. [25-27] O carbamato **138** foi adicionado, sem purificação prévia, ao cloreto 3,5-dinitrobenzoílo **131**, tendo-se obtido o composto **139** com um rendimento de 41% (Esquema 2.20). Este composto foi

caracterizado por RMN de ^1H (Figura 2.24) com o aparecimento de um singuleto largo a δ 1,36 ppm dos nove prótons do grupo Boc e de três singuletos dos prótons dos grupos amida H-6 a δ 8,57 ppm e H-9 a δ 7,59 ppm e do próton H-13 do azoto da função carbamato a δ 6,20 ppm. Adicionalmente observaram-se multipletos a δ 9,08 ppm correspondentes a três prótons aromáticos (H-1 e H-3) e a δ 3,47-3,65 ppm referentes aos grupos metileno (H-7 e H-8) do espaçador etilenodiamina. Os prótons do grupo metilo e do carbono quiral aparecem como um duplete e um quinteto a δ 1,29 e 4,06 ppm respectivamente.



Seguindo as condições reacionais anteriormente utilizadas na redução catalítica de grupos NO_2 , o composto **139** foi transformado no carbamato **140** com *m*-diaminas aromáticas, o qual foi utilizado na reação seguinte sem purificação prévia.

A adição do composto **140** à unidade de triazina em THF para formação do trímico respectivo mostrou ser ineficaz provavelmente pelo fato deste carbamato ser pouco

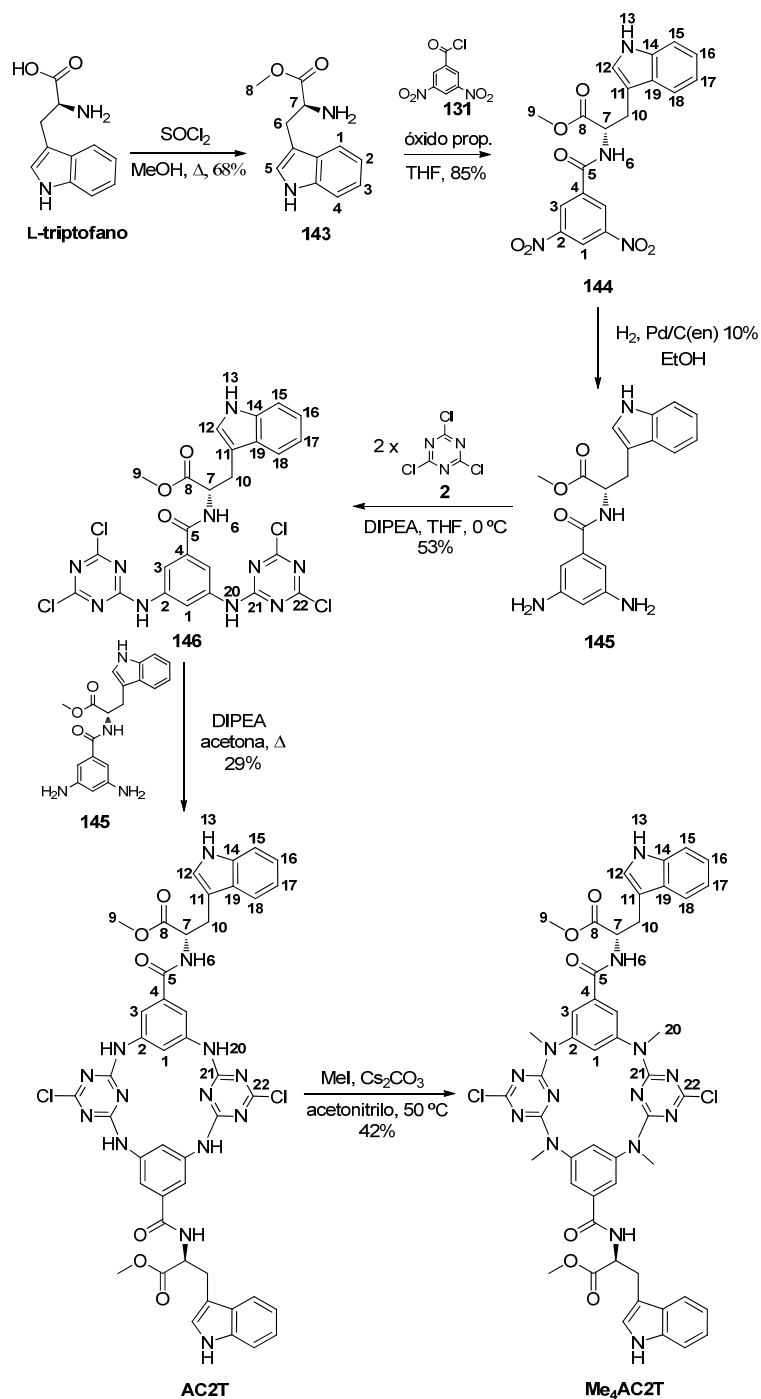
solúvel neste solvente. De facto verificou-se que a solução do carbamato com DIPEA em THF apresentava um precipitado que foi aumentado ao longo da reação.

2.2.2 Síntese de recetores com unidades de L-triptofano

Em termos estruturais comparativamente com a L-alanina, o aminoácido L-triptofano possui um grupo indole que contém uma ligação -NH que pode também participar na associação com substratos complementares. Tendo como objectivo o reconhecimento cooperativo de substratos (ver Capítulo 3) por ambos os braços de azacalix[2]areno[2]triazina sintetizaram-se apenas recetores com duas unidades de L-triptofano **AC2T** e **Me₄AC2T**, seguindo o esquema 2.21.

A esterificação do L-triptofano foi efetuada em MeOH na presença de SOCl₂ com 68% de rendimento. A identificação do (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo **143** foi confirmada por RMN de ¹H e por comparação com os dados da literatura. [22, 28] Posteriormente, o (2*S*)-(3,5-dinitrobenzamido)-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo **144** sintetizado a partir da reação do cloreto 3,5-dinitrobenzoílo **131** com o éster **143** em THF e na presença de óxido de propileno foi obtido com um rendimento de 70%. [21, 22]

Esquema 2.21



A identificação do composto **144** foi conseguida através do espectro de RMN de ^1H em que se observaram, para além dos restantes sinais da molécula, dois duplos dupletos a δ 3,32

e δ 3,49 ppm relativos aos prótons diastereotópicos H-10 do grupo CH₂ vicinal ao grupo quiral H-7 (Figura 2.25).

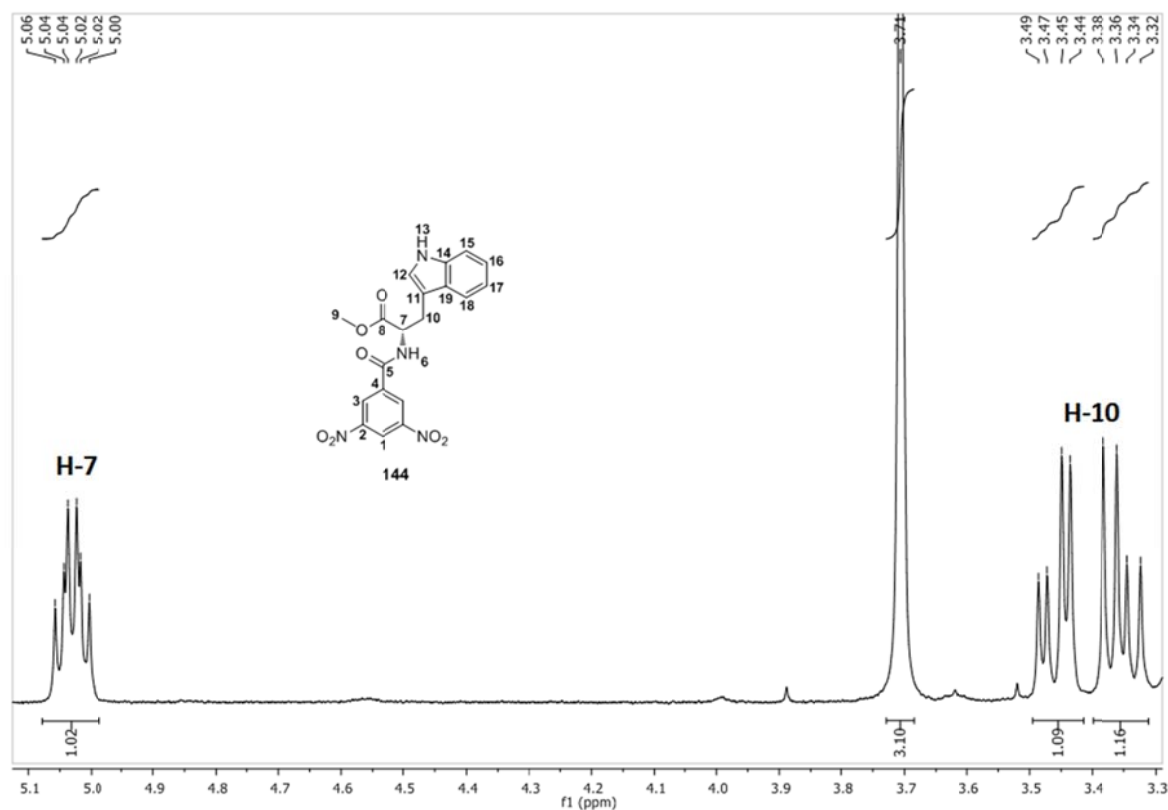


Figura 2.25. Ampliação do espectro de RMN de ¹H mostrando os duplos dupletos dos prótons H-10 e o multipeto relativo ao H-7 do **144**.

Os dois sinais apresentam, cada um, dois valores de constantes de acoplamento. A primeira com um valor de J igual para ambos os sinais de 14,8 Hz que é representativo de um acoplamento entre prótons geminais. A outra constante de acoplamento difere, em que num caso é de 8,4 Hz e para o outro próton H-10 apresenta um valor de $J = 5,6$ Hz, o que está de acordo com as previsões das relações de Karplus. [29, 30]

O multipeto observado para o sinal do próton quiral H-7 confirma a não equivalência dos prótons H-10 e seria de esperar que se apresentasse como um duplo duplo duplo (ddd) uma vez que tem três constantes de acoplamento com os prótons H-10 ($J = 8,4$ Hz e $5,6$ Hz) e H-11 ($J = 7,5$ Hz) (Figura 2.25).

Após a redução dos grupos nitro do composto **144** com H₂ e Pd/C(en) 10% em EtOH obteve-se o (2S)-(3,5-diaminobenzamido)-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo **145** com um rendimento quantitativo. Este foi posteriormente utilizado sem purificação prévia. A reação S_NAr de **145** com 2 equivalentes de triazina **2**, na presença de DIPEA em THF, originou o trímero quiral **146** com um rendimento de 53%. Este novo intermediário foi completamente caracterizado por RMN de ¹H, ¹³C APT, COSY, HMQC e HMBC. Para a atribuição dos sinais de próton (Figura 2.26) recorreu-se à comparação com os sinais obtidos para os intermediários, **143** e **144**.

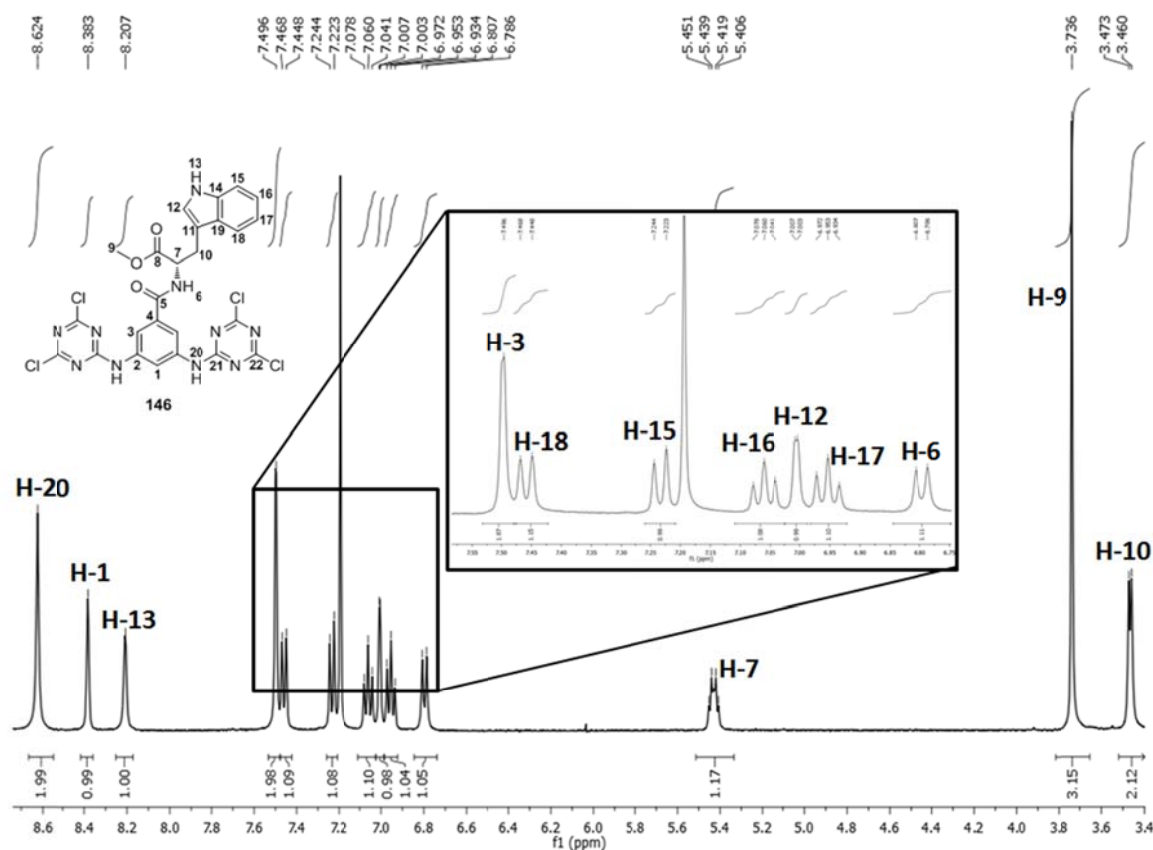


Figura 2.26. Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ do trímero quiral **146**.

No espectro de RMN de ¹H do **146** verificou-se que o sinal relativo aos prótons H-10 apresentam-se como um duplete a δ 3,47 ppm em vez de como dois duplos dupletos separados, tal como se tinha observado para o composto antecessor **144**. Esta alteração leva a crer que os prótons H-10 passaram a ser diastereotópicos, o que faz com que este sinal represente o acoplamento com o H-7 com um *J* = 5,2 Hz. Mais uma vez o sinal do H-7

aparece como um multipletto a 5,43 ppm, sendo neste caso de esperar o aparecimento de um dupletto de tripletos, considerando que os prótons H-10 são idênticos, ou um ddd considerando que os prótons H-10 apresentam constantes de acoplamento muito próximas. Para o próton da amida H-6 a 6,80 ppm obteve-se um valor de $J = 8,2$ Hz (Figura 2.27).

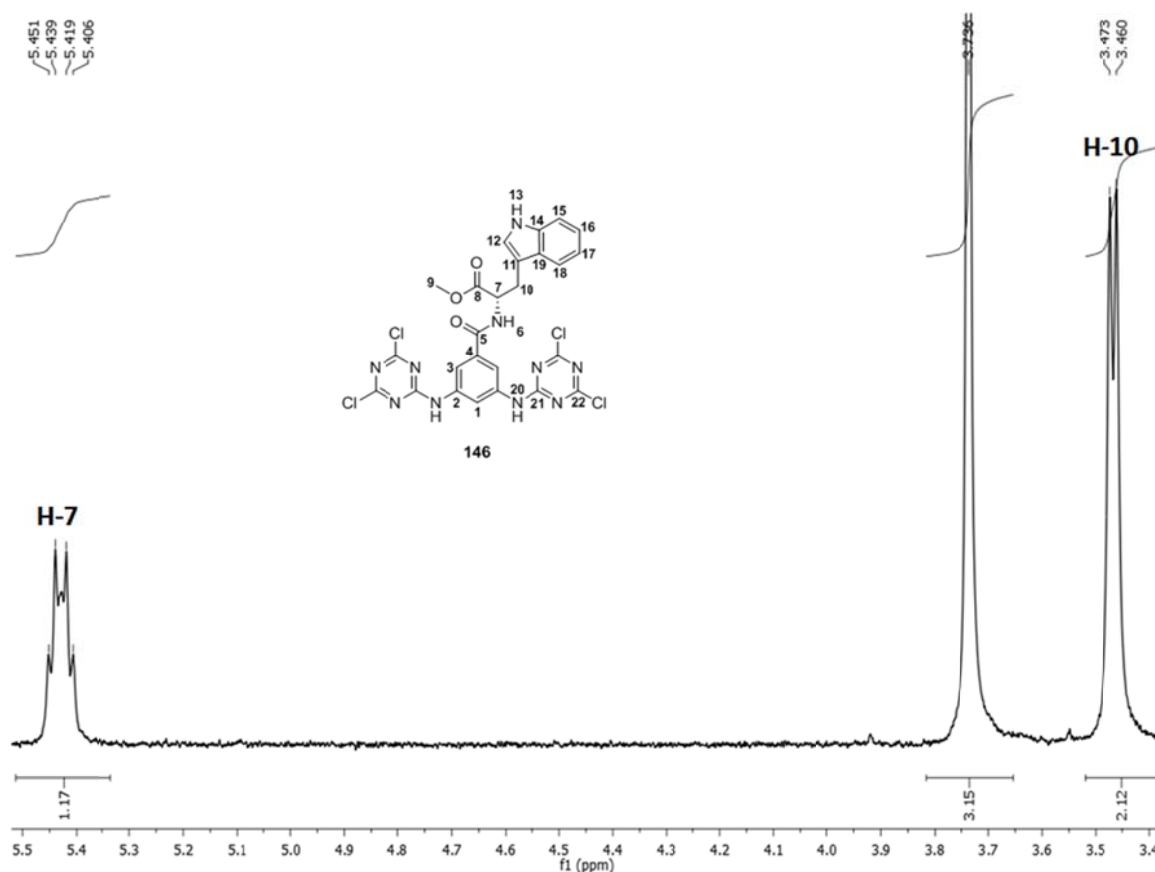


Figura 2.27. Ampliação do espectro de RMN de ^1H mostrando o multipletto relativo ao próton H-7 e o dupletto do H-10 do **146**.

Os restantes sinais de próton foram atribuídos recorrendo ao espectro 2D de COSY e por comparação com os espectros de RMN de ^1H dos antecessores **143** e **144**. Verificou-se que o dupletto a δ 6,80 ppm, que correlaciona com o próton quiral H-7, corresponde ao próton H-6 da amida, a δ 6,95 ppm um tripheeto relativo ao H-17 que correlaciona com o H-18 a δ 7,46 ppm e com o H-16 a 7,06 ppm. O tripheeto relativo ao H-16 também acopla com o dupletto a δ 7,23 ppm que corresponde ao próton H-15. Os singuletos largos a δ 7,01 e δ 8,21 ppm correlacionam-se entre si e correspondem aos prótons da ligação dupla H-12 e

da amina H-13 do grupo indole, respetivamente. Os sinais restantes não apresentam correlações com nenhum protão, mas através das integrações e desvios químicos é possível atribuir o singuleto a δ 3,74 ppm ao H-9, a δ 7,50 ppm aparece o protão H-3, a δ 8,38 ppm o H-1 e as aminas em ponte H-20 como um singuleto largo a δ 8,62 ppm.

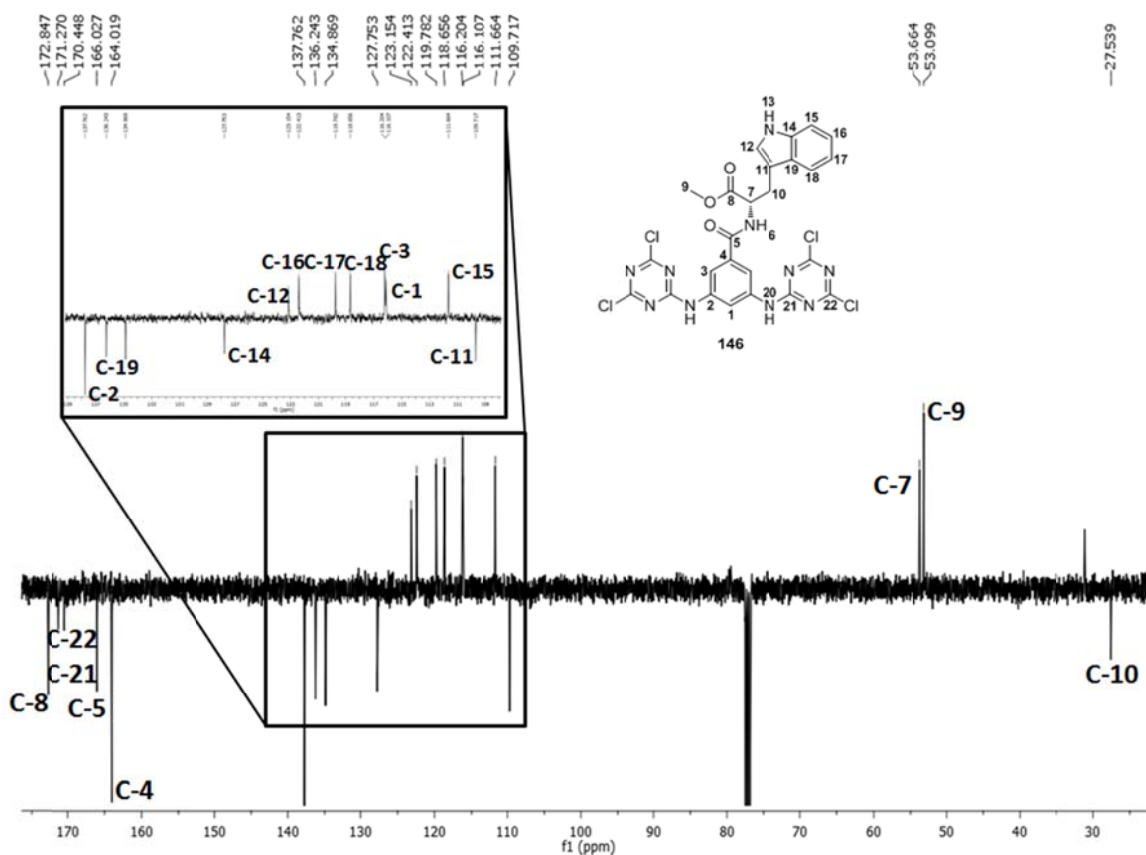


Figura 2.28. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do trímero quiral **146**.

Os carbonos secundários e terciários (Figura 2.28) foram atribuídos com recurso à técnica de HMQC em que a δ 27,5 ppm temos o C-10, a δ 53,1 ppm encontra-se o C-9, a δ 53,7 ppm o C-7, o sinal a δ 111,7 ppm corresponde ao C-15. Os sinais a δ 116,1 ppm e δ 116,2 ppm foram atribuídos aos carbonos C-1 e C-3, respetivamente, e a intensidade dos sinais de carbono contribuiu para a atribuição inequívoca destes, sendo que o sinal do C-3 é mais intenso que o sinal do C-1. Os carbonos aromáticos C-16, C-17 e C-18 foram atribuídos aos sinais a δ 122,4 ppm, δ 119,8 ppm e δ 118,7 ppm, respetivamente. Finalmente, o carbono da ligação dupla C-12 aparece a δ 123,2 ppm. Para atribuir os

quaternários recorreu-se ao espectro de HMBC (Figura 2.29) em que se verificou que o sinal a δ 109,7 ppm que acopla com os prótons H-7, H-10, H-12, H-13 e H-18 é relativo ao C-11. O sinal a δ 127,8 ppm apresenta correlação com os prótons H-12, H-13, H-15 e H-17, sendo por isso atribuído ao C-14, o C-19 aparece a δ 136,2 ppm e apresenta correlação com os prótons H-12, H-13, H-16 e H-18, o C-2 é atribuído ao sinal a δ 137,8 ppm devido às suas correlações com os prótons H-1 e H-3, a δ 164,0 ppm tem-se o C-4 que correlaciona com os prótons H-3. Finalmente, a δ 166,0 ppm aparece o C-5 que apresenta correlação com os prótons H-3 e H-6 e a δ 172,8 ppm o C-8 que correlaciona com os prótons H-7, H-9 e H-10. Os carbonos C-21 e C-22 pertencentes aos anéis da unidade triazina foram atribuídos aos sinais a δ 171,3 e 170,9 ppm, respetivamente.

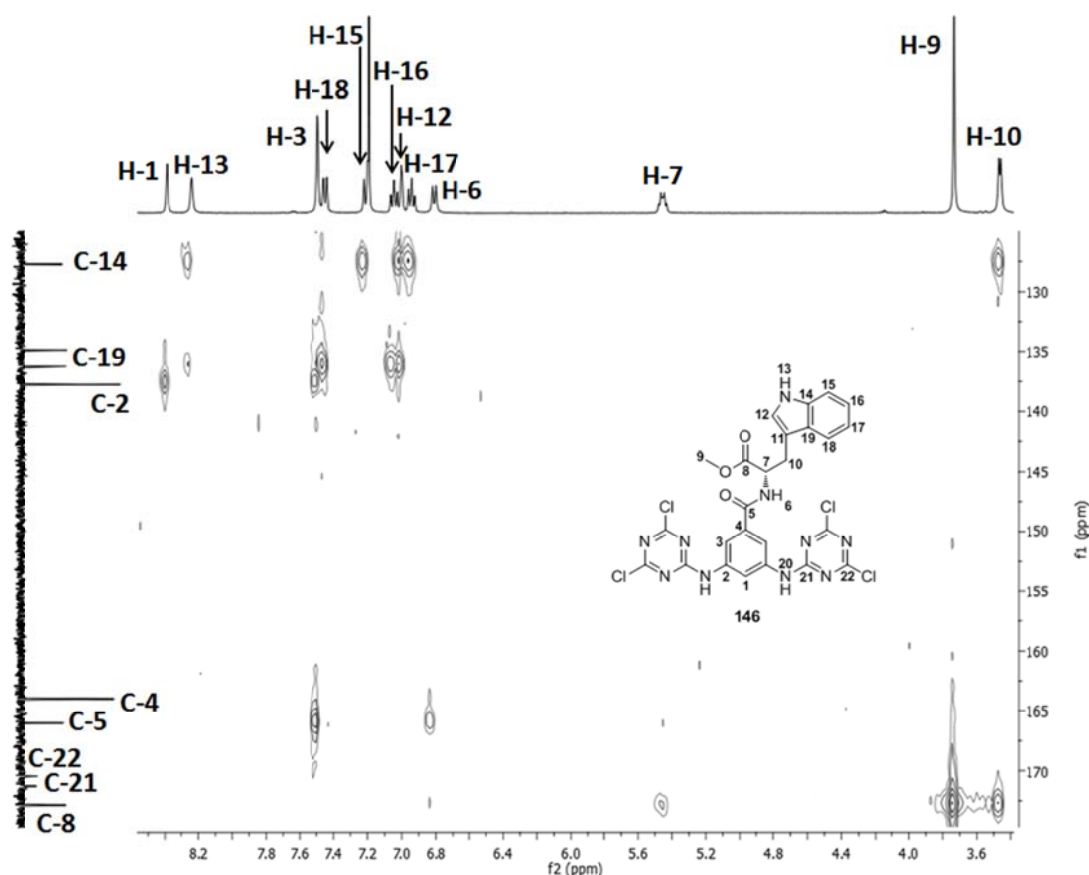


Figura 2.29. Ampliação do espectro 2D de HMBC em acetona- d_6 do trímico **146**.

Na tabela 2.7 encontra-se um resumo dos valores de próton e carbono relativos ao trímico **146**.

Tabela 2.7. Atribuições dos prótons e carbonos do trímero quiral derivado do triptofano **146**.

Átomo	¹ H RMN δ (ppm)	¹³ C RMN δ (ppm)
1	8,38; sl	116,1
2	--	137,8
3	7,50; sl	116,2
4	--	164,0
5	--	166,0
6	6,80; d; J=8,2 Hz	--
7	5,43; m	53,7
8	--	172,8
9	3,74; s	53,1
10	3,47; d; J=5,2 Hz	27,5
11	--	109,7
12	7,01; sl	123,2
13	8,21; sl	--
14	--	127,8
15	7,23; d; J=8,0 Hz	111,7
16	7,06; t; J=8,0 Hz	122,4
17	6,95; t; J=8,0 Hz	119,8
18	7,46; d; J=8,0 Hz	118,7
19	--	136,2
20	8,62; sl	--
21	7,46; d; J=8,0 Hz	171,3
22	--	170,9

A formação do trímero quiral **146** foi corroborada por ESI/MS através do aparecimento do pico da molécula protonada a m/z de 647,04.

A reação de ciclocondensação do trímero **146** com o éster **145** foi efetuada nas mesmas condições reacionais de preparação de **AC1A** e **AC2A**, tendo-se obtido o macrociclo **AC2T** com um rendimento de 29%. O recetor **AC2T** foi caracterizado por RMN de ¹H e ¹³C, COSY e HMQC e ainda por comparação com os espectros dos precursores **143**, **144** e **146**. Através da análise do espectro de RMN de ¹H de **AC2T** foi possível atribuir inequivocamente alguns dos sinais de próton (Figura 2.30).

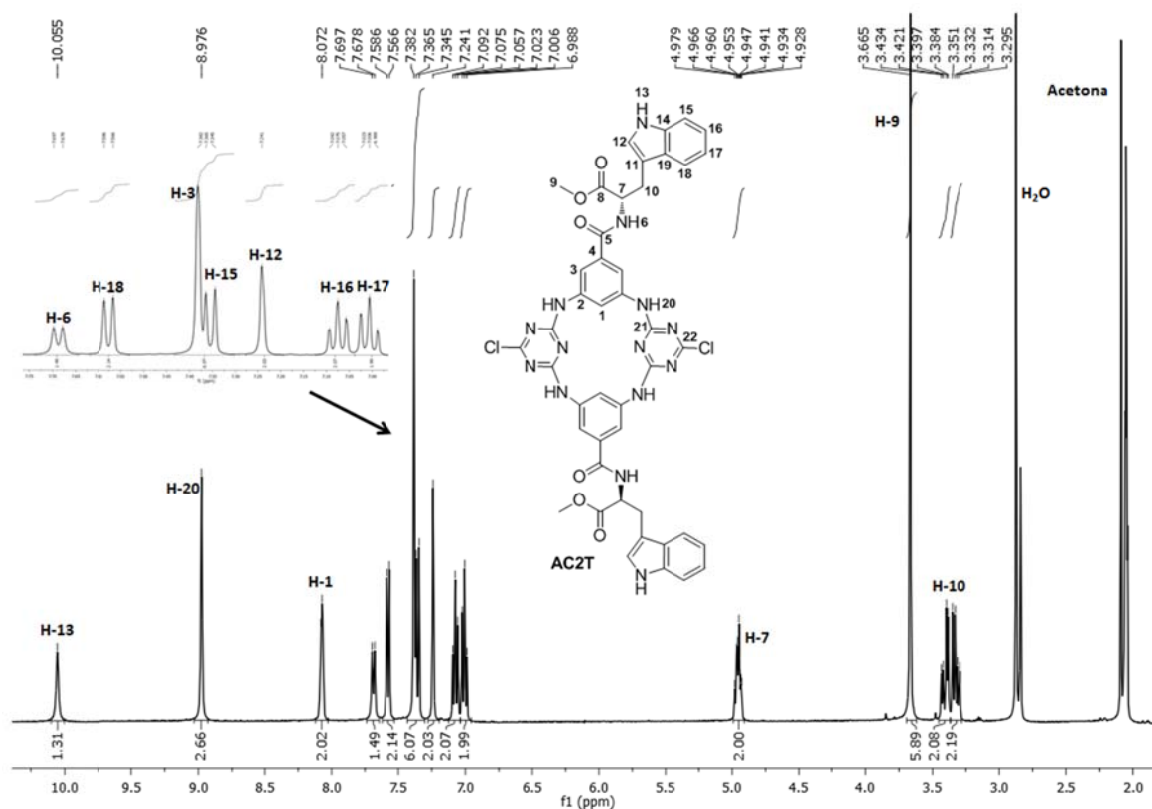


Figura 2.30. Espectro de RMN de ^1H em acetona- d_6 de AC2T.

Os sinais dos prótons H-10 apresentam o desdobramento característico já observado para o composto **143**, dois dupletos duplos a δ 3,32 ppm ($J=14,8$ Hz e 7,6 Hz) e δ 3,41 ppm ($J=14,8$ Hz e 5,2 Hz) enquanto que os prótons quirais H-7 apresentam-se como um multipeto a δ 4,95 ppm. Os três singletos distintos referentes aos prótons do grupo metoxilo H-9, aos quatro prótons aromáticos H-3 e aos quatro prótons das aminas em ponte H-20 surgem no espectro a δ 3,67, 7,38 e 8,98 ppm, respetivamente.

Para prosseguir com a atribuição recorreu-se seguidamente ao auxílio do espectro 2D de COSY. Verificou-se que o dupeto a δ 7,69 ppm acopla com o próton do carbono quiral H-7, sendo possível atribuir este sinal ao próton H-6 da amida. Observou-se que o dupeto a δ 7,36 ppm acopla com o tripeto a δ 7,08 ppm enquanto que o dupeto a δ 7,58 ppm apresenta correlação com o tripeto a δ 7,01 ppm. Os dupletos estão relacionados com os prótons H-15 e H-18 enquanto os tripletos são relativos aos prótons H-16 e H-17. Comparando com as atribuições destes prótons aromáticos nos compostos **143** e **144** e,

tal como já tinha sido feito para o trímero quiral **146**, atribuíram-se aos tripletos a δ 7,01 e δ 7,08 ppm os prótons H-17 e H-16, respetivamente, enquanto que os prótons H-15 e H-18 foram assinalados como sendo os dupletos a δ 7,36 e δ 7,58 ppm, respetivamente. Através do espetro de HMQC foi possível observar que o singuleto largo a δ 10,06 ppm não apresenta nenhuma correlação direta com nenhum carbono, atribuindo-se este sinal ao próton H-13 do grupo indole. Esta atribuição está em concordância com as atribuições relativas a este sinal para os compostos precursores **143** e **144** em que também aparece como sendo o sinal mais desblindado no espetro. O singuleto largo a δ 8,07 ppm é atribuído aos prótons aromáticos H-1 e o singuleto a δ 7,24 ppm é relativo aos prótons H-12 da ligação dupla, sendo esta atribuição feita com base na comparação com o antecessor **146**. O singuleto que ficou por atribuir, a δ 8,98 ppm, corresponde aos prótons das amins em ponte H-20.

Para a atribuição dos sinais de carbono (Figura 2.31) começou-se por analisar o espetro 2D HMQC em que os sinais a δ 28,1, 52,4, 54,5 e 112,3 ppm foram atribuídos ao C-10, C-9, C-7 e C-15, respetivamente; os sinais dos C-3 e C-18 surgem a um desvio químico muito próximo de δ 119,1 ppm, e é de salientar que neste caso também a intensidade dos sinais ajudou nas suas atribuições. O sinal a δ 119,7 ppm como sendo o C-17, o C-16 a δ 122,3 ppm, o sinal a δ 123,1 ppm atribuído ao C-1 e por fim, foi possível atribuir o sinal a δ 124,5 ppm ao C-12.

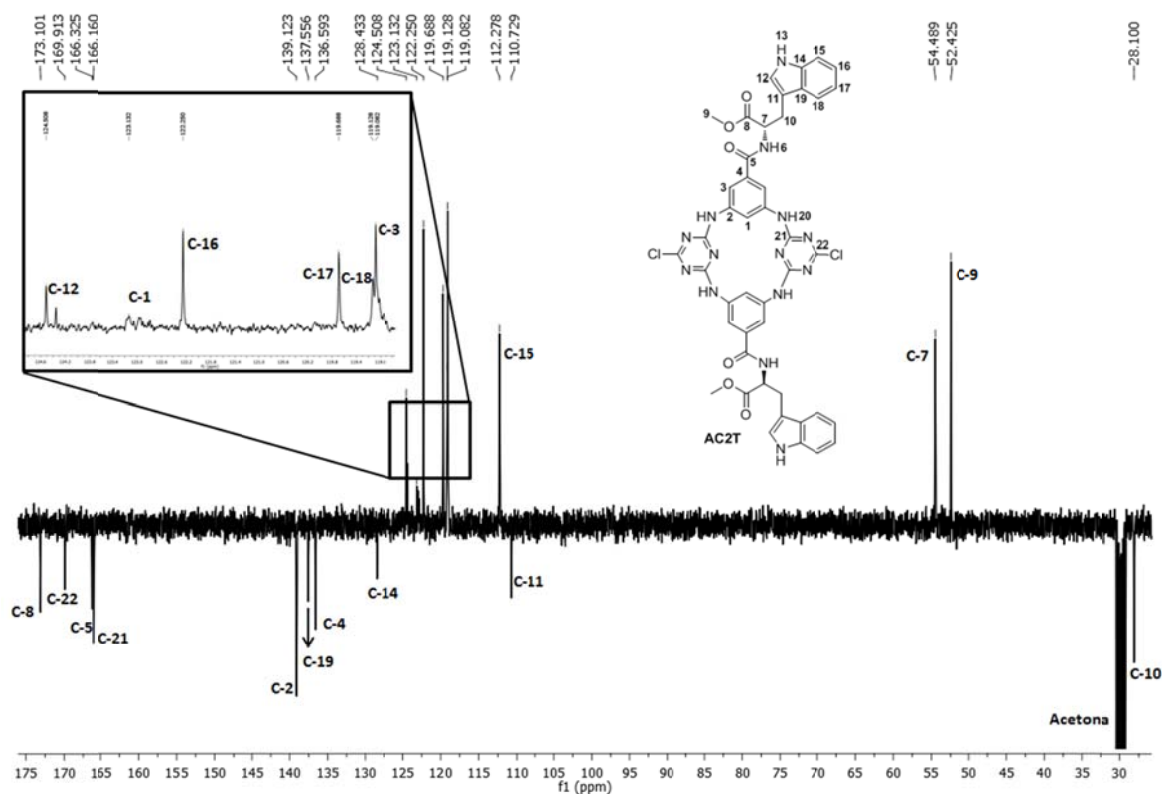


Figura 2.31. Espectro de RMN de ^{13}C APT em acetona- d_6 do recetor AC2T.

Recorrendo ao espectro de HMBC (Figura 2.32) para atribuir os restantes carbonos, todos eles quaternários, verificou-se que o único sinal de carbono que não correlaciona com nenhum sinal de protão é o que aparece a δ 169,9 ppm, sendo por isso atribuído ao C-22. O carbono que apresenta um sinal a δ 173,1 ppm correlaciona com os protões H-7, H-9 e H-10 sendo por isso atribuído ao C-8. O sinal a δ 166,2 ppm correlaciona com os protões H-20 relativos às pontes, o que é indicativo que este sinal de carbono poderá ser relativo ao C-21. O carbono C-5 foi atribuído ao sinal a δ 166,3 ppm uma vez que correlaciona com os protões H-3 e H-6. A ressonância a δ 139,1 ppm apresenta correlação com os protões H-1 e H-3, levando a crer que se trata do carbono C-2. Esta correlação é comprovativa da correta atribuição do sinal de protão a δ 8,07 ppm como sendo o protão H-1 e não o H-12. O sinal a δ 110,7 ppm é atribuído ao C-11 porque correlaciona com os protões H-10, H-12 e H-18, enquanto que o C-4 aparece a δ 136,6 ppm e apresenta correlação apenas com o H-3. O sinal a δ 128,4 ppm apresenta correlações com os protões H-10, H-12, H-15 e H-17 enquanto o sinal a δ 137,6 ppm mostra correlações com os protões H-12, H-16 e H-18. A

atribuição dos sinais a δ 128,4 e 137,6 ppm como sendo os carbonos C-14 e C-19, respectivamente, baseou-se na atribuição feita para o antecessor **146** e tendo em conta que o C-14, dos prótons nomeados, está mais próximo do H-15, enquanto que no C-19 o próton mais vicinal é o H-18.

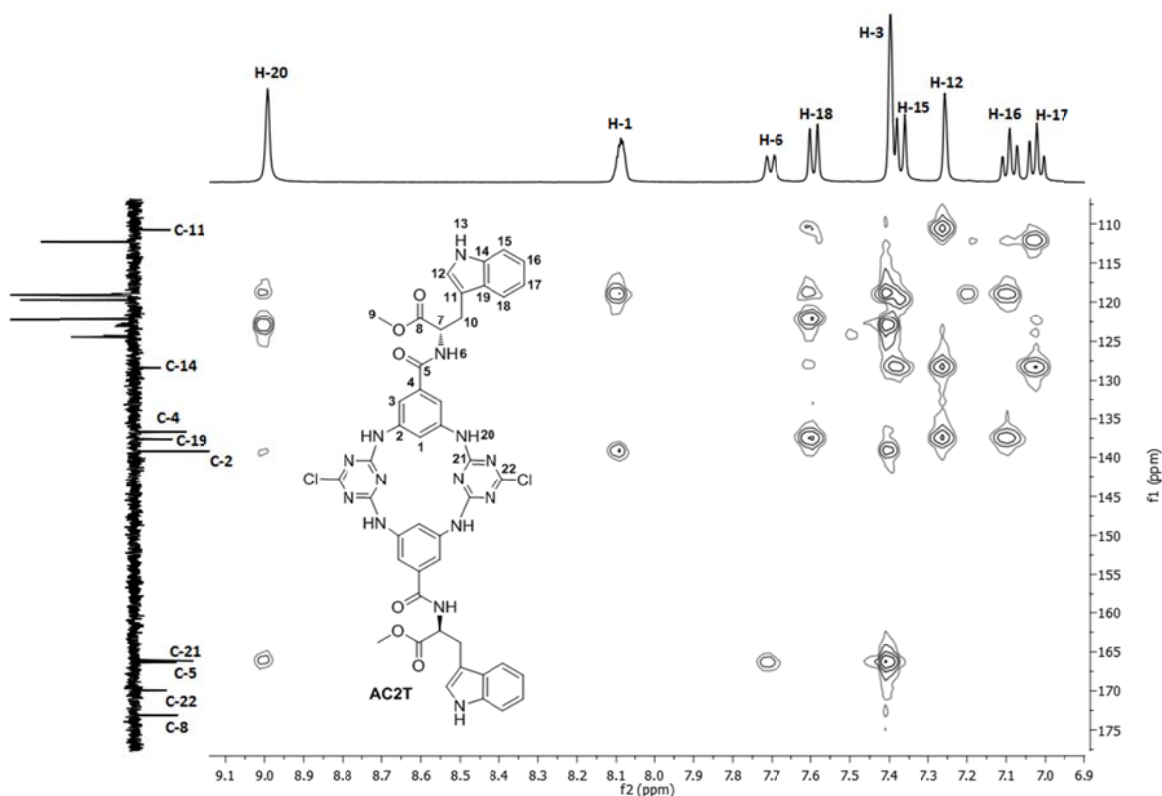


Figura 2.32. Espectro 2D de HMBC em acetona- d_6 do recetor **AC2T**.

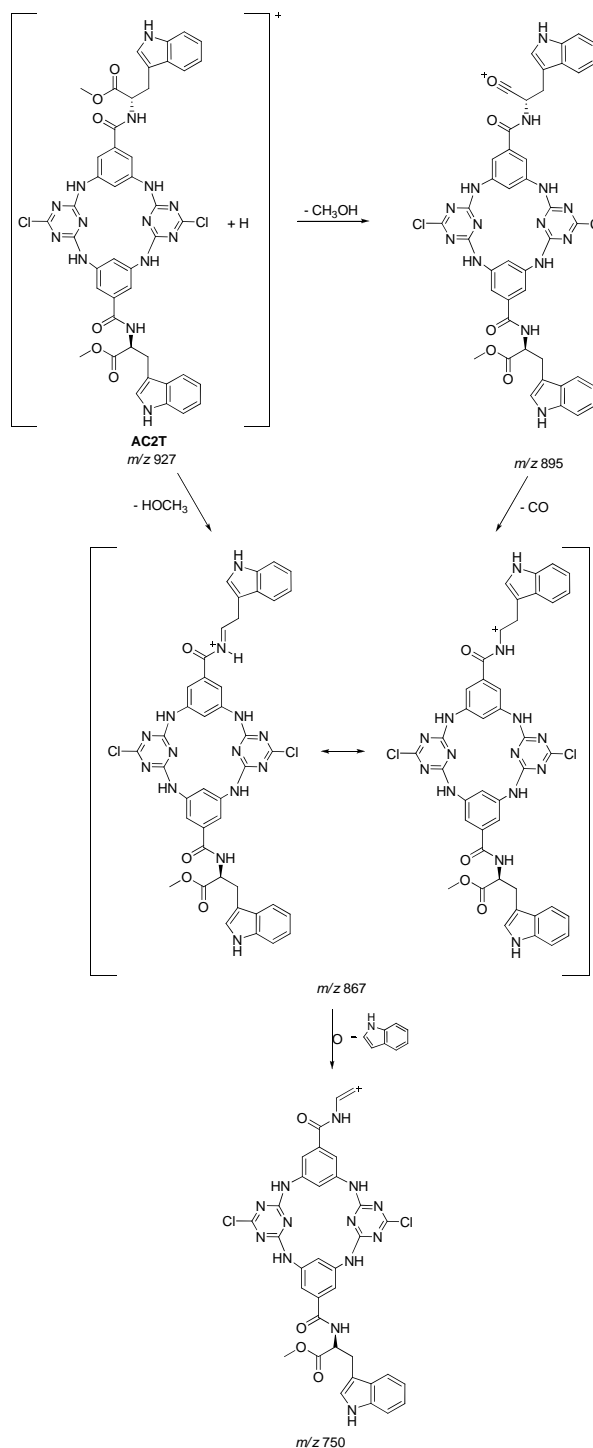
Na Tabela 2.8 encontra-se resumidamente as atribuições de próton e carbono para o recetor **AC2T**.

A obtenção do composto **AC2T** foi também confirmada por HR-ESI/MS em que o pico da molécula protonada surge a um valor de m/z de 927,2390 com uma divergência de 0,86 ppm em relação ao valor de m/z teórico de 927,2398. Foi possível delinear um esquema de fragmentação através do espectro de MS^2 obtido para o pico referente ao macrociclo **AC2T**, que se encontra delineado no Esquema 2.22.

Tabela 2.8. Atribuições dos prótons e carbonos do recetor **AC2T**.

Átomo	^1H RMN δ (ppm)	^{13}C RMN δ (ppm)
1	8,07; sl	123,1
2	--	139,1
3	7,38; s	119,1
4	--	136,6
5	--	166,3
6	7,69; d; $J=7,6$ Hz	--
7	4,95; m	54,5
8	--	173,1
9	3,67; s	52,4
	3,32; dd, $J=14,8$ Hz e	
10	7,6 Hz; 3,41; dd; $J=14,8$ Hz e 5,2 Hz	28,1
11	--	110,7
12	7,24; s	124,5
13	10,06; sl	--
14	--	128,4
15	7,36; d; $J=8,0$ Hz	112,3
16	7,08; t; $J=8,0$ Hz	122,3
17	7,01; t; $J=8,0$ Hz	119,7
18	7,58; d; $J=8,0$ Hz	119,1
19	--	137,6
20	8,98; s	--
21	--	166,2
22	--	169,9

Esquema 2.22



Seguidamente, procedeu-se à metilação dos átomos de azoto das pontes do recetor **AC2T** nas condições experimentais anteriormente descritas para o recetor **AC2A**, tendo-se obtido o recetor **Me₄AC2T** com um rendimento de 42%. A existência de mais um grupo

amina no L-triptofano poderá ter diminuído o rendimento nesta reação de metilação, comparativamente com o do recetor **Me₄AC2A** (52%), pois foi detetada a formação de vários produtos secundários.

Através da análise do espectro de RMN de ¹H do **Me₄AC2T** (Figura 2.33), com o auxílio da técnica 2D de COSY e por comparação com as atribuições dos protões dos precursores foi possível atribuir os protões deste recetor.

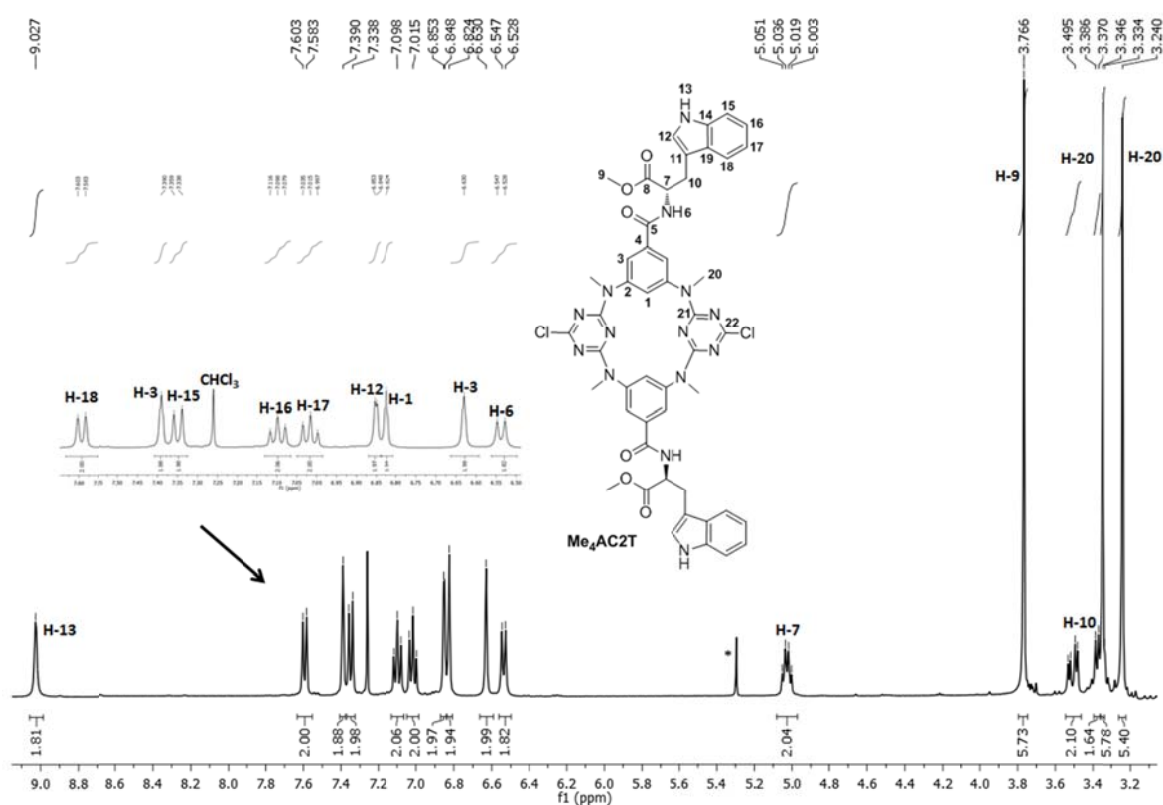


Figura 2.33. Espectro de RMN de ¹H em CDCl₃ do recetor **Me₄AC2T**.

Analogamente ao observado para os compostos **144** e **AC2T**, os protões H-10 aparecem como dois duplos dupletos a δ 3,36 e δ 3,42 ppm e o protão H-13 da amina do grupo indole como sendo o singuleto a campo mais baixo, δ 9,03 ppm. Para este recetor os protões quirais H-7 apresentam-se como um multiplete a δ 5,03 ppm como mostra a Figura 2.34.

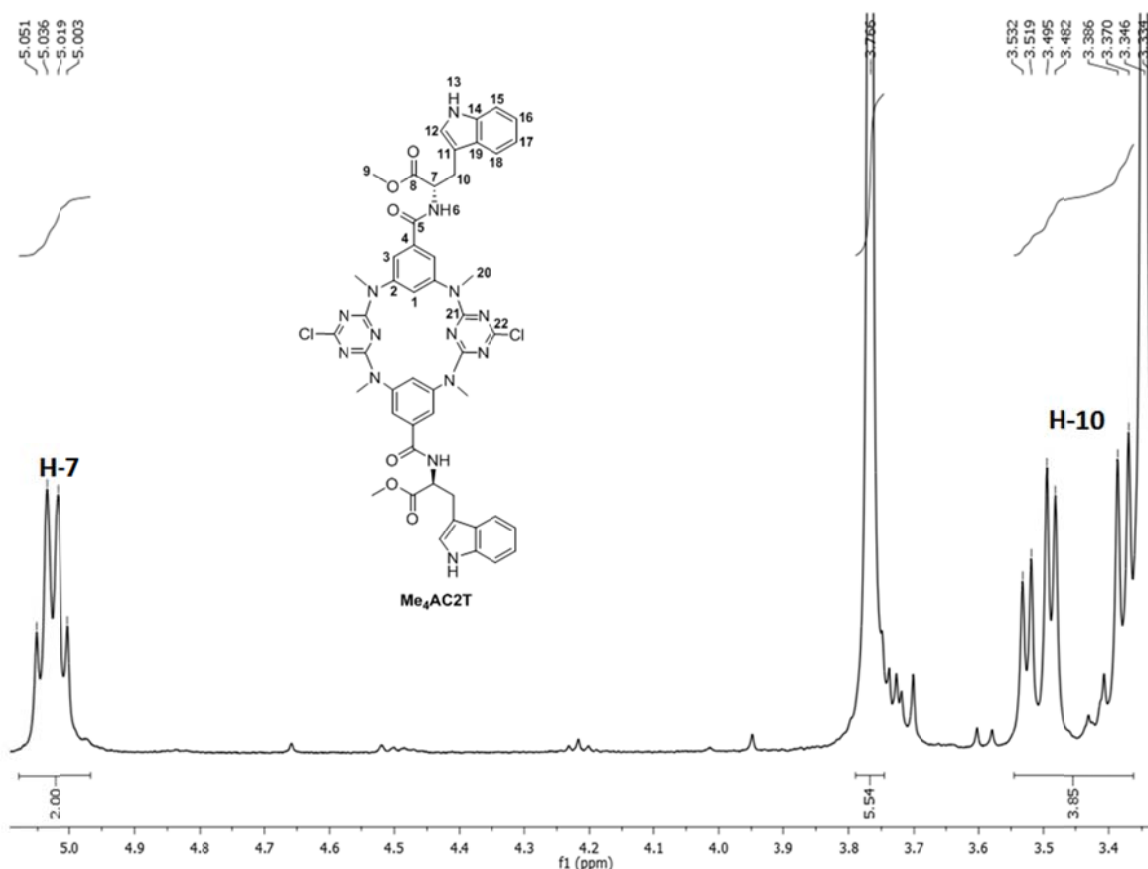


Figura 2.34. Ampliação do espectro de RMN de ^1H mostrando o multipeto do próton H-7 e os dois dupletos duplos dos prótons H-10 do **Me₄AC2T**.

Também para este composto seria de esperar observar-se um ddd para o sinal relativo ao H-7 tendo em conta as constantes de acoplamento obtidas para os prótons H-10, $J = 6,4$ e $5,2$ Hz, e para o H-6 de $J = 7,6$ Hz. Curiosamente, o espectro apresenta três singletos integrando para seis prótons cada quando seria de esperar que houvesse um singuleto integrando para doze prótons relativos aos prótons H-20. Estes sinais são relativos aos prótons H-9 e H-20 e no espectro de COSY verifica-se que não apresentam nenhuma correlação com outros prótons, como era de esperar. Por comparação com o recetor precursor **AC2T** atribui-se ao sinal a δ 3,77 ppm o próton H-9, uma vez que deverá apresentar maior desblindagem devido a estar perto de um grupo metoxilo, enquanto que os singletos a δ 3,24 e δ 3,35 ppm foram designados como pertencentes aos prótons H-20. O desdobramento destes prótons poderá ser indicativo da diferente vizinhança a que estão sujeitos, indicando que o braço ligado ao anel aromático do calixareno perde

mobilidade nesta estrutura, levando a que apenas um dos lados da estrutura seja afetado, provocando o desdobramento de sinais que anteriormente apresentavam o mesmo comportamento. O singuleto largo a δ 6,85 ppm foi designado como sendo o H-12 uma vez que apresenta ressonância com o próton H-13. O próton H-6 da amida foi atribuído ao duplete a δ 6,54 ppm uma vez que por COSY observou-se a sua correlação com o próton quiral H-7. Os tripletos a δ 7,02 e δ 7,10 ppm referem-se aos prótons e H-17 e H-16, respetivamente, em que o H-17 correlaciona com o duplete a δ 7,59 ppm relativo ao H-18 enquanto o H-16 apresenta ressonância com o duplete a δ 7,35 ppm que corresponde ao H-15. Os três singuletos largos restantes são respeitantes aos prótons aromáticos H-1 e H-3 e, tal como observado para os prótons H-20, também o sinal referente ao próton H-3 sofreu desdobramento, apresentando dois singuletos distintos em vez de apenas um, como acontecia nos compostos precursores. Para conseguir atribuir corretamente estes singuletos largos foi necessário recorrer aos espectros bidimensionais de HMQC (Figura 2.35) e HMBC. Assim sendo, no espectro de HMQC verificou-se qual o carbono que correlacionava com cada um dos singuletos e, posteriormente, observou-se através do espectro de HMBC qual a vizinhança dos carbonos assinalados. Conclui-se que o carbono a δ 131,3 ppm, que correlaciona com o próton a δ 6,82 ppm e apresenta no espectro de HMBC ressonâncias com os prótons a δ 6,62 ppm e δ 7,39 ppm, refere-se ao C-1 e, por conseguinte, o próton a δ 6,82 ppm é o H-1. Consequentemente, os prótons a δ 6,62 ppm e δ 7,39 ppm são referentes ao H-3 e os carbonos C-3 aparecem a δ 123,7 ppm e δ 125,6 ppm. Verificou-se que o carbono C-10 apresenta um sinal a δ 27,1 ppm, os carbonos C-20 apresentam dois sinais a δ 38,3 ppm e δ 38,4 ppm, a δ 52,8 ppm atribuiu-se o C-9 e a 53,8 ppm o carbono quiral C-7. A campo mais baixo encontramos o sinal do C-15 a δ 111,8 ppm, o C-18 a δ 118,1 ppm, o sinal a δ 119,7 ppm como sendo o C-17, o C-16 apresenta um desvio químico de δ 122,2 ppm e, finalmente, o sinal a δ 123,3 ppm atribuído ao carbono C-12.

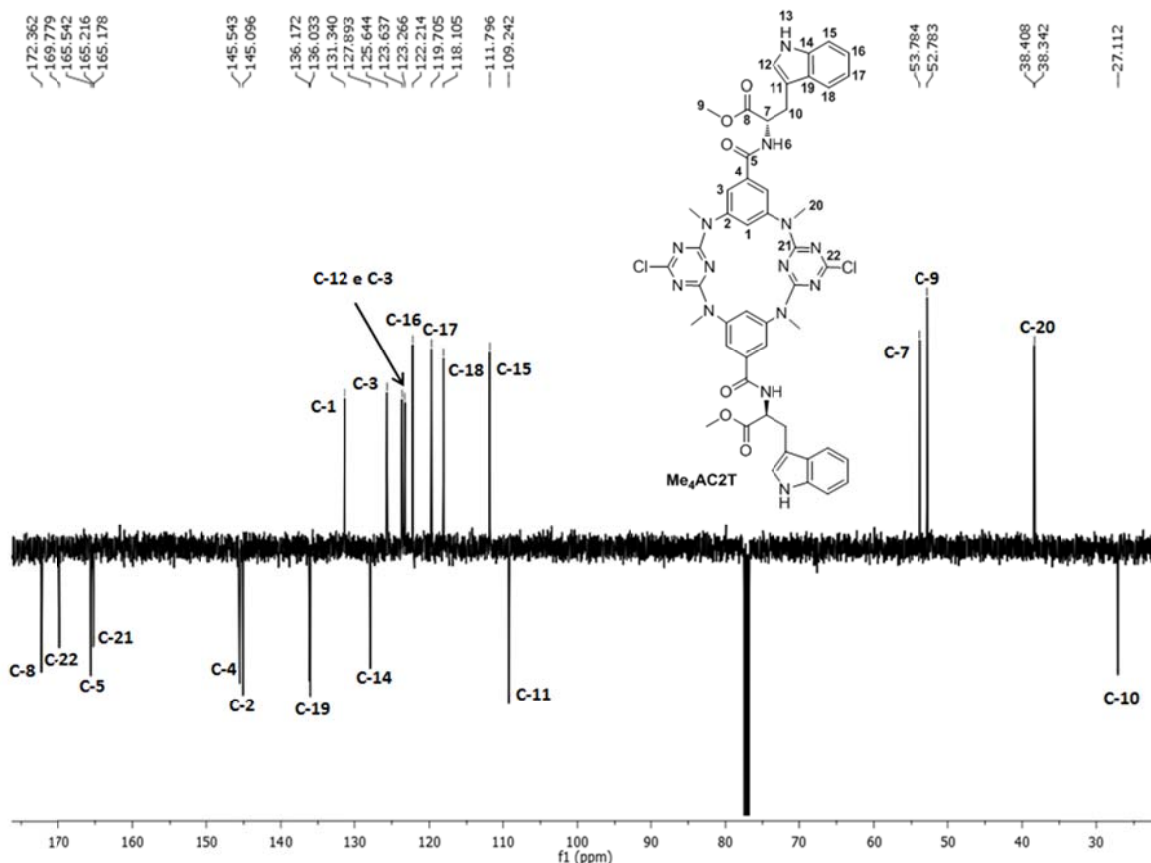


Figura 2.35. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do recetor **Me₄AC2T**.

A atribuição dos carbonos quaternários foi conseguida através da análise do espectro 2D de HMBC (Figura 2.36) em que o sinal a δ 169,8 ppm não apresenta correlação com nenhum protão, sendo por isso atribuído ao único carbono que não possui nenhum protão na sua proximidade, o C-22. O sinal a δ 172,4 ppm foi inequivocamente atribuído ao carbono C-8 uma vez que apresentava correlação com os protões H-7, H-8, H-9 e H-10. Também o carbono C-21 foi identificado como sendo o sinal a δ 165,2 ppm uma vez que a única correlação que apresenta é com os protões H-20. O sinal a δ 165,5 ppm foi assinalado como referente ao carbono C-5 porque correlaciona com os sinais dos protões H-3 e também com o sinal do protão H-6 da amida. O sinal a δ 145,1 ppm apenas correlaciona com o protão H-20 sendo por isso atribuído ao C-2, enquanto o sinal a δ 145,5 ppm apresenta correlações com os protões H-1 e com ambos os sinais do H-3, levando a crer que se trata do C-4. O sinal a δ 109,3 ppm que correlaciona com os protões H-7, H-10, H-12, H-13 e H-18 refere-se ao C-11, o sinal a δ 127,9 ppm é muito provável

que esteja relacionado com o C-14 e os sinais a δ 136,0 e 136,2 ppm estarão relacionados com o C-19, por apresentarem as mesmas correlações referidas para o **AC2T**. Neste caso o C-9 apresenta um desdobramento dos picos que poderá estar relacionado com a assimetria da molécula.

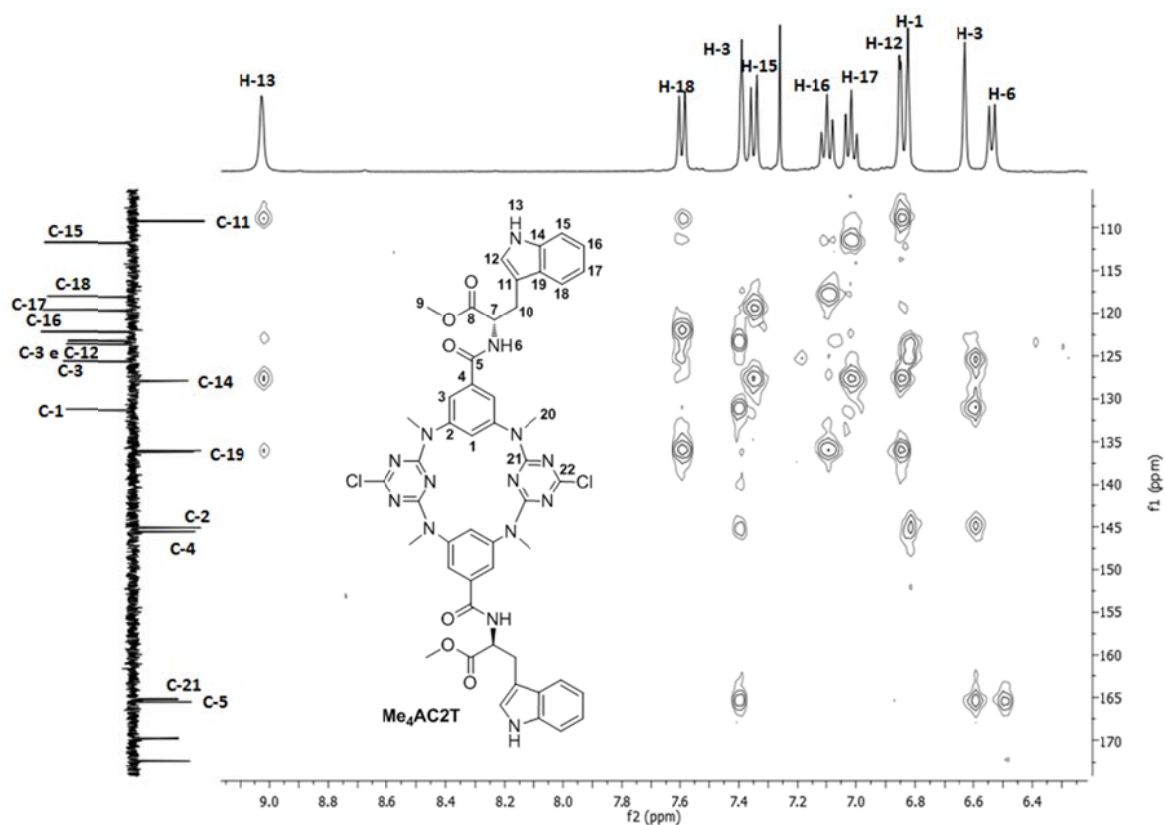


Figura 2.36. Espectro 2D de HMBC em CDCl₃ do recetor **Me₄AC2T**.

Resumidamente, apresentam-se as atribuições dos prótons e carbonos para o recetor **Me₄AC2T** na Tabela 2.9.

Tabela 2.9. Atribuições dos prótons e carbonos do recetor **Me₄AC2T**.

Átomo	¹ H RMN δ (ppm)	¹³ C RMN δ (ppm)
1	6,82; sl	131,3
2	--	145,1
3	6,62 e 7,39; sl	123,7 e 125,6
4	--	145,5
5	--	165,5
6	6,54; d; J=7,6 Hz	--
7	5,03; m	53,8
8	--	172,4
9	3,77; s	52,8
10	3,36; dd, J=15,0 Hz e J=6,4 Hz; 3,42; dd; J=15,0 Hz e J=5,2 Hz	27,1
11	--	109,3
12	6,85; d; J=2,1 Hz	123,3
13	9,03; s	--
14	--	127,9
15	7,35; d; J=8,0 Hz	118,1
16	7,10; t; J=8,0 Hz	119,7
17	7,02; t; J=8,0 Hz	122,2
18	7,59; d; J=8,0 Hz	111,8
19	--	136,0 e 136,2
20	3,24 e 3,35; s	38,3 e 38,4
21	--	165,2
22	--	169,8

Detetou-se, através da técnica de HR-ESI/MS, o pico da molécula protonada para o recetor **Me₄AC2T** a *m/z* 983,3029, diferindo de 0,51 ppm do valor de *m/z* teórico de 983,3024 calculado para o composto C₄₈H₄₅Cl₂N₁₄O₆.

2.3 Referências

- [1] T. Nogrady, D. F. Weaver, *Medicinal Chemistry - A Molecular and Biochemical Approach*, 3rd Edition, Oxford University Press: New York, **2005**.
- [2] S.-i. Kondo, T. Hayashi, Y. Sakuno, Y. Takezawa, T. Yokoyama, M. Unno, Y. Yano, *Org. Biom. Chem.* **2007**, 5, 907.
- [3] M.-X. Wang, H.-B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15412.
- [4] Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, H.-W. Ma, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5967.
- [5] A. C. Cunha, F. M. Paixão, M. C. B. V. de Souza, V. F. Ferreira; *Quím. Nova* **2006**, 29, 520.
- [6] E. T. Chernick, Q. Mi, R. F. Kelley, E. A. Weiss, B. A. Jones, T. J. Marks, M. A. Ratner, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4356.
- [7] P. Gamez, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 29.
- [8] G. Blotny, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9507.
- [9] F. W. McLafferty, F. Tureček, *Interpretation of Mass Spectra*, 4th Edition, University Science Books: Mill Valley, California, **1993**.
- [10] M.-J. Perez-Perez, J. Rozenski, R. Busson, P. Herdewijn, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1531.
- [11] K. Yamada, S. Sakata, Y. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6891.
- [12] K. Barral, P. Halfon, G. Pèpe, M. Camplo, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 81.
- [13] D. C. Johnson II, T. S. Widlanski, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4643.
- [14] O. R. Ludek, T. Krämer, J. Balzarini, C. Meier, *Synthesis* **2006**, 8, 1313.
- [15] K. A. Cruickshank, J. Jiricny, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 681.
- [16] R. S. Shatila, K. H. Bouhadir, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1767.
- [17] R. Panico, W. H. Powell, J.-C. Richer, *Guia IUPAC para a Nomenclatura de Compostos Orgânicos*, Lidel, **2002**.
- [18] a) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7990; b) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5711.
- [19] Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, H.-W. Ma, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5967.
- [20] A. Dondoni, D. Perrone, T. Semola, *Synthesis* **1995**, 181.
- [21] W. H. Pirkle, M. Hyun, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3043.

- [22] C. M. M. Moiteiro, *Síntese de Fases Estacionárias Quirais para Separação de Enantiómeros em Cromatografia Líquida (HPLC)*, Tese de Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa, **2002**.
- [23] J. T. Davis, O. Okumola, R. Quesada, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 3843.
- [24] P. A. Gale, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 216.
- [25] C. André, M. Thomassin, A. Umrayami, L. Ismaili, B. Refouvelet, Y.-C. Guillaume, *Talanta* **2007**, 71, 1817.
- [26] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley – Interscience, **1999**.
- [27] A. Kuttan, S. Nowshudin, M. N. A. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2663.
- [28] M. S. M.-Ríos, J.-Nathan, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1617.
- [29] D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, *Introduction to Spectroscopy – A Guide for Students of Organic Chemistry*, 3rd Edition, Thomson Learning, **2001**.
- [30] N. E. Jacobsen, *NMR Spectroscopy Explained – Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*, Wiley, Interscience: New Jersey, **2007**.

CAPÍTULO 3.

Estudos de associação por titulações de RMN de ^1H

3. Estudos de associação por titulações de RMN de ^1H

A escolha dos carboxilatos aromáticos, alifáticos e isoméricos como substratos de associação com os nossos recetores foi baseada no facto destes compostos estarem envolvidos em vários processos biológicos e químicos de reconhecimento molecular. Tal como já tinha sido referido (Cap. 1, pág. 17), os carboxilatos aromáticos e alifáticos são usados na indústria alimentar e farmacêutica e encontram-se presentes na composição de muitos pesticidas e herbicidas, desregulando os ciclos de vida aquáticos. [1-4] Os dicarboxilatos alifáticos são intermediários do ciclo de Krebs, a via metabólica usada por todos os organismos aeróbicos para a produção de energia. Um desses intermediários metabólicos é o fumarato, fum^{2-} , que é originado a partir da oxidação do anião succinato, suc^{2-} , através do enzima dehidrogenase de succinato e, posteriormente, é convertido em malato através do enzima fumarase. [5] Os aminoácidos são um dos candidatos preferenciais na avaliação da capacidade de reconhecimento intermolecular por parte de recetores artificiais. [6] Os aniões inorgânicos têm grande importância numa enorme variedade de processos catalíticos, quer químicos quer bioquímicos. O anião di-hidrogenofosfato, H_2PO_4^- , está presente em vários sistemas biológicos, nomeadamente, em estruturas de fosfolípidos, proteínas fosforiladas, nucleósidos polifosfatados e polinucleótidos. [7] Também está envolvido numa variedade de transformações associadas com transdução de energia e armazenamento de informação. [8] A deficiência na ligação e transporte dos aniões cloreto, Cl^- , está associada a uma variedade de doenças, mais especificamente, à fibrose quística e doença de Dent, miotonia, nefrolitíase (pedra nos rins), síndrome de Bartter. [8-13] A nível ambiental, o anião di-hidrogenofosfato atua como um poluente responsável pela eutrofização dos rios e lagos, enquanto a presença de aniões sulfato nos esgotos interfere com os processos de vitrificação correntemente usados na estabilização de resíduos nucleares. [14-16]

Na figura 3.1 encontram-se representados alguns dos monocarboxilatos, dicarboxilatos e tricarboxilatos aromáticos, alifáticos e isoméricos e aniões inorgânicos utilizados no

estudo de interação com os macrociclos previamente sintetizados, com impacto biológico e ambiental.

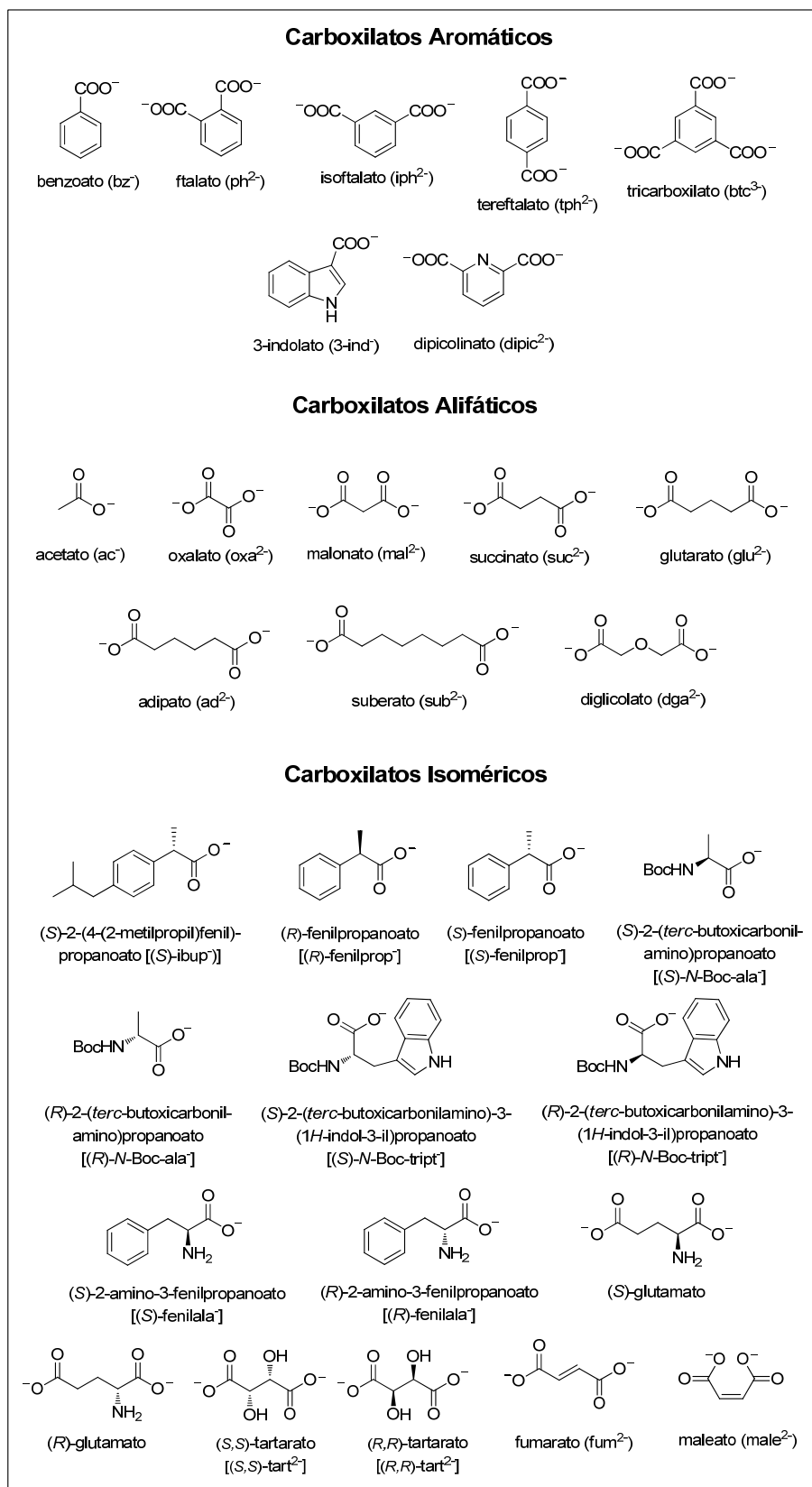


Figura 3.1. Estruturas dos aniões carboxilato utilizados no estudo de interação com os macrociclos.

A capacidade de associação dos recetores sintéticos **AC1A**, **AC2A** e **Me₄AC2A**, **AC2T** e **Me₄AC2T**, (Figura 3.2) com os aniões carboxilato e inorgânicos foi estudada por titulações de RMN de ^1H em DMSO- d_6 ou CDCl_3 . Todos os ensaios de titulação foram repetidos pelo menos duas vezes.

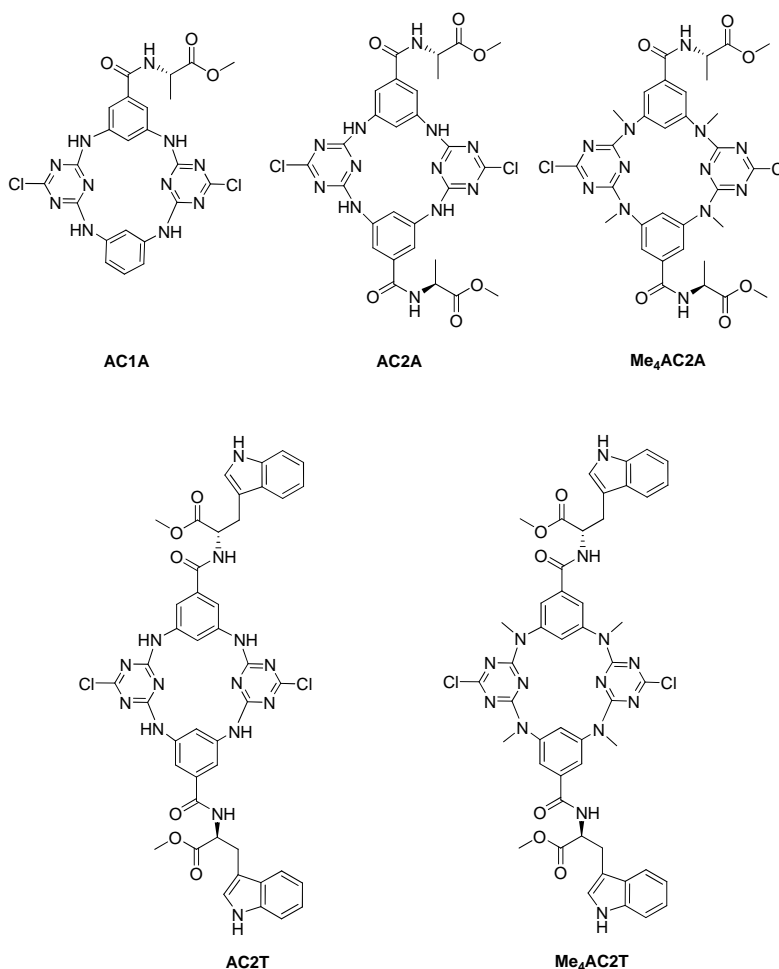


Figura 3.2. Estruturas dos recetores azacalix[2]areno[2]triazina sintetizados.

Outras técnicas como as espectroscopias de UV-visível e fluorescência foram também exploradas como alternativas na estimativa das constantes de associação (K). Contudo, estas técnicas mostraram-se inviáveis, uma vez que a maior parte dos aniões em estudo apresentava bandas de absorção ou emissão coincidentes com as bandas dos recetores.

3.1 Estudos de associação dos recetores AC1A, AC2A e Me₄AC2A e os aniões carboxilatos aromáticos

3.1.1. Estudos por RMN de ^1H

Os recetores livres, **AC1A** e **AC2A** mostraram-se insolúveis em solventes vulgarmente utilizados em RMN como CDCl_3 , CD_2Cl_2 , MeOD ou CD_3CN , pelo que os estudos de associação foram realizados num solvente altamente competitivo como o DMSO- d_6 . Este facto levará necessariamente a uma diminuição dos valores das constantes de associação considerando a estrutura de difração de raios X de cristal único do recetor **AC2A** representada na Figura 2.16, onde 4,5 moléculas de DMSO interagem com o recetor através de ligações de hidrogénio do tipo $\text{S}=\text{O}\cdots\text{N}-\text{H}$. O recetor **Me₄AC2A** com quatro grupos metilo nos átomos de azoto em ponte é solúvel em CDCl_3 , no entanto, por motivos de comparação, as titulações efetuadas com este recetor foram também realizadas em DMSO- d_6 à temperatura de 298 K. Os aniões carboxilato foram utilizados sob a forma de sais de tetrabutylamónio.

A técnica de titulação por RMN de ^1H permitiu seguir a variação dos desvios químicos dos sinais do recetor livre e após a adição de soluções com quantidades conhecidas de um substrato aniónico ($\Delta\delta = \delta_{\text{ligando}} - \delta_{\text{livre}}$). Adicionalmente, foram observados sinais distintos para os recetores e aniões após formação das entidades recetor-substrato indicando a existência de uma troca rápida entre o recetor livre e o recetor associado na escala de tempo do RMN.

Inicialmente fez-se um estudo de auto agregação dos recetores [17] nas mesmas condições experimentais das usadas nas titulações com os aniões. Obtiveram-se espectros dos recetores em DMSO com concentrações entre $7,10 \times 10^{-4}$ e $3,09 \times 10^{-2}$ M, não tendo sido observadas variações significativas nos desvios químicos para os sinais dos recetores, como ilustrado na Figura 3.3 para o recetor **AC1A**.

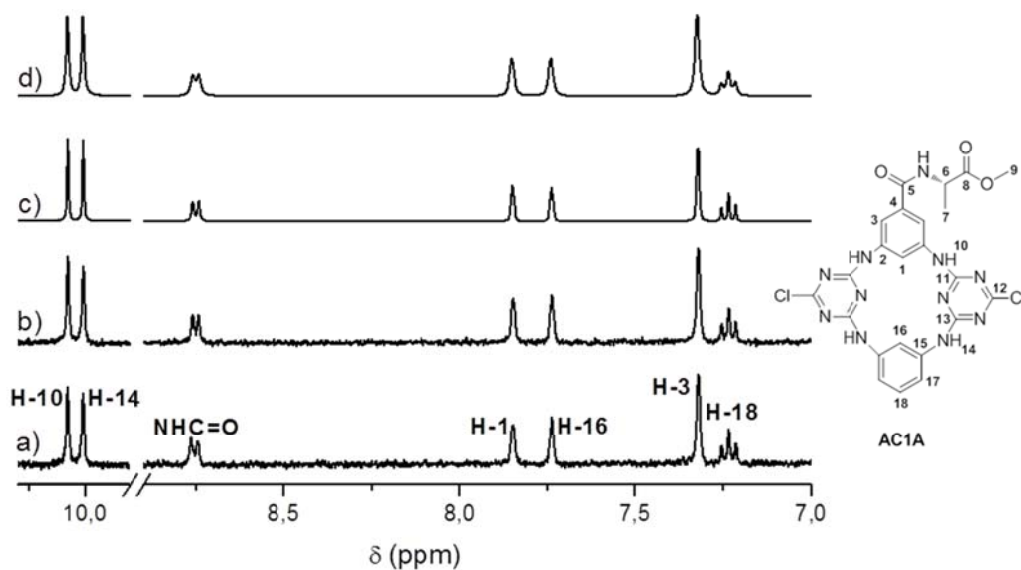


Figura 3.3. Espectros de RMN de ^1H em DMSO-d_6 do recetor **AC1A** nas concentrações: a) $7,10 \times 10^{-4}$ M; b) $9,50 \times 10^{-4}$ M; c) $2,22 \times 10^{-3}$ M e d) $3,09 \times 10^{-3}$ M.

Nos espectros de RMN de ^1H relativos à titulação do recetor **AC1A** com o anião iph^{2-} observou-se que a intensidade dos picos dos protões das aminas das pontes H-10 e H-14, na forma de singletos, diminuem ao longo da titulação sem nunca desaparecerem totalmente, embora se observe que este decréscimo é mais acentuado no caso dos protões H-10 a partir da adição de 1 equivalente de anião como mostra a Figura 3.4.

É de salientar que o singuleto relativo aos protões H-14 não apresenta alteração no desvio químico, enquanto o pico dos protões H-10 sofre um desvio acentuado para campo mais baixo. O duplete relativo ao protão da amida, tal como os protões H-3 e H-7 (que não aparece na Figura 3.4) apresentam um desvio para campo mais baixo.

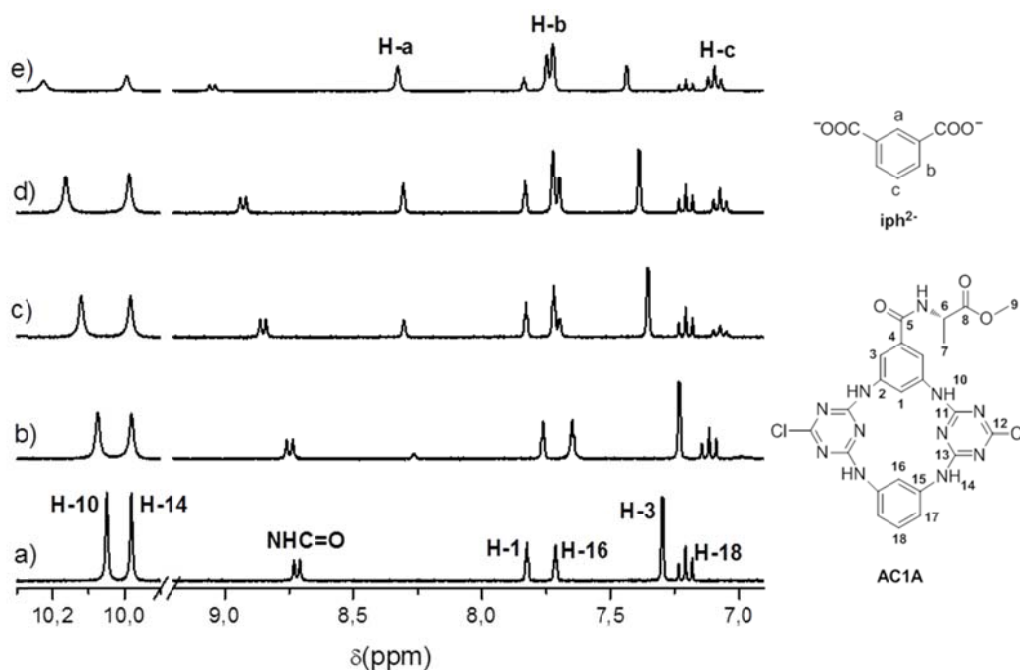


Figura 3.4. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião iph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Na titulação do recetor **AC1A** com o anião btc^{3-} (Figura 3.5), o comportamento químico em RMN de ^1H foi semelhante ao observado para a entidade formada entre o recetor **AC1A** e o anião iph^{2-} , tendo-se verificado no entanto um alargamento maior dos picos relativos aos prótons das aminas das pontes H-10 e H-14.

Para ambos os aniões, os picos que apresentaram uma maior variação correspondem ao duplete do próton do grupo amida, seguindo-se o singuleto dos prótons das aminas H-10 e os prótons aromáticos H-3. O sinal dos prótons H-7 apresentou um deslocamento menos significativo como ilustrado na Figura 3.6 para a titulação do **AC1A** com o anião iph^{2-} .

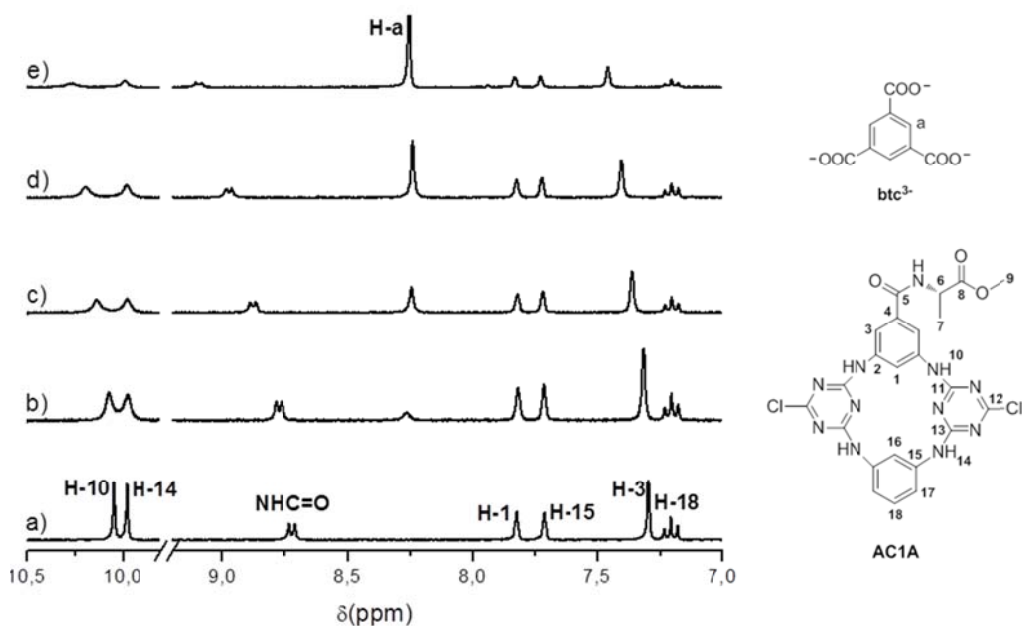


Figura 3.5. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião btc^{3-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

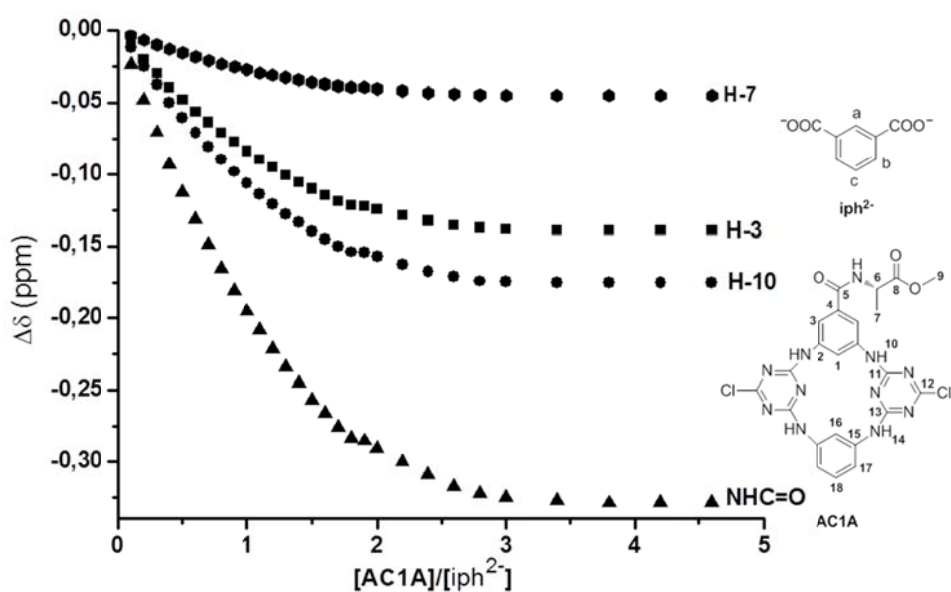


Figura 3.6. Titulação de RMN de ^1H do recetor **AC1A** com o anião iph^{2-} . Seguimento da variação dos deslocamentos químicos, $\Delta\delta$, dos sinais dos protões do recetor, NHC=O, H-10, H-3 e H-7, em função do número de equivalentes adicionados do anião em DMSO-d_6 .

No espectro de RMN de ^1H obtido para a associação do recetor **AC1A** com o anião bz^- (Figura 3.7) verificou-se o comportamento reportado para os aniões anteriores, com a diferença de que os sinais das aminas H-10 e H-14 não sofreram alargamento e o decréscimo das respectivas intensidades foi menos significativo.

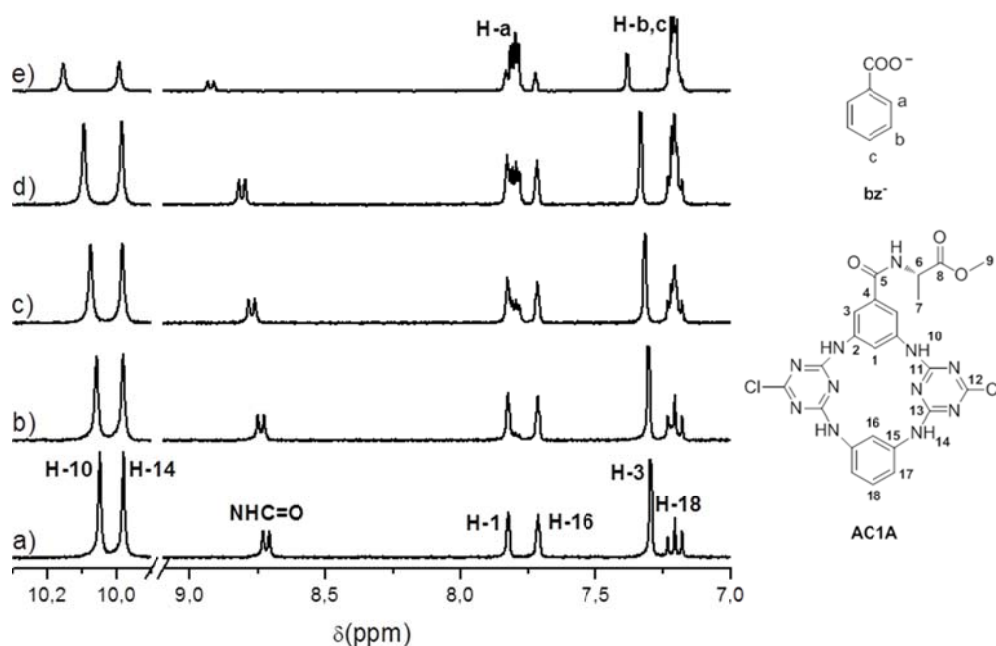


Figura 3.7. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião bz^- adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Na titulação do recetor **AC1A** com o anião tph^{2-} (Figura 3.8) verificou-se também que ocorreu um decréscimo da intensidade e um ligeiro alargamento dos sinais dos prótons das aminas H-10 e H-14, embora menos evidente do que foi observado com os aniões btc^{3-} e iph^{2-} . Contrariamente ao observado para os aniões anteriores, o pico do H-14 diminuiu ligeiramente em relação ao sinal dos prótons H-10.

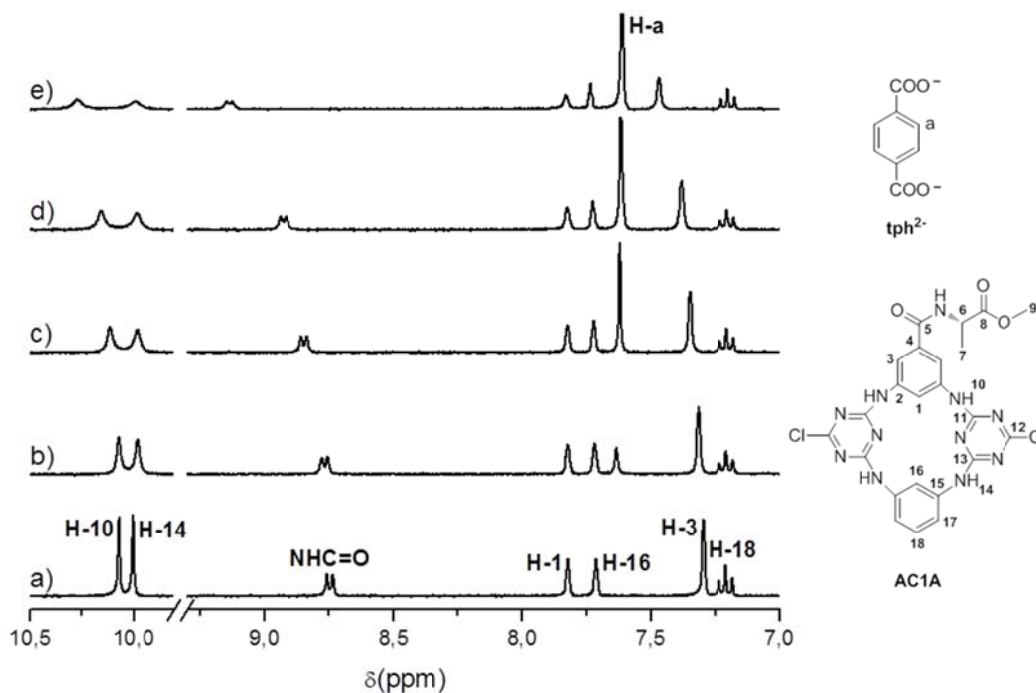


Figura 3.8. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião tph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

A evolução dos restantes sinais seguiu a ordem referida para a associação com o anião iph^{2-} . Os desvios e alargamento dos sinais das aminas para o recetor **AC1A** foram mais significativos para o anião btc^{3-} e menos para o anião bz^- , seguindo a tendência: $\text{btc}^{3-} > \text{iph}^{2-} > \text{tph}^{2-} > \text{bz}^-$. Os picos dos aniões foram também seguidos ao longo da titulação e, em contraste com o recetor, não foram observadas alterações nos desvios químicos ou na sua multiplicidade.

No caso da titulação do anião ph^{2-} com o recetor **AC1A** observou-se o comportamento oposto ao obtido com os restantes aniões, tendo-se detetado a coalescência e diminuição drástica da intensidade dos sinais relativos aos prótons das aminas em ponte H-10 e H-14 quando se adicionaram apenas 0,1 equivalentes de anião (Figura 3.9).

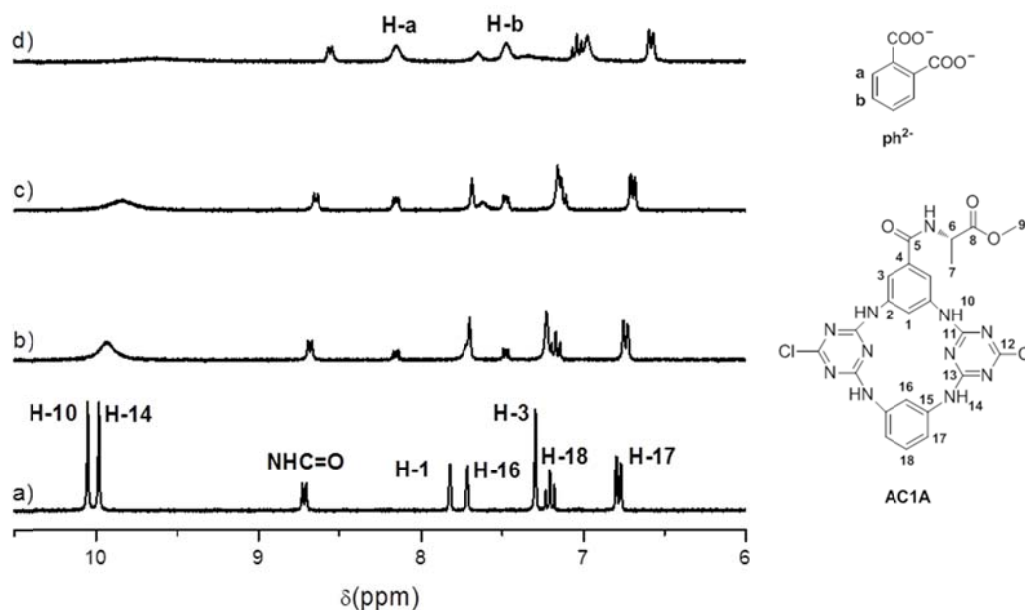


Figura 3.9. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,4 e d) 0,6.

O sinal relativo aos protões H-10 e H-14 alarga e sofre um ligeiro deslocamento para campo mais alto com a adição de 0,1 equivalentes de anião acabando por desaparecer, tal como acontece com o sinal relativo aos protões H-1. Observaram-se também desvios para campo mais alto dos sinais relativos aos protões da amida, aos protões aromáticos do anel substituído H-3 e aos protões aromáticos do anel não substituído H-16, H-17 e H-18. Estes sinais sofrem um alargamento acentuado e o singuleto relativo ao protão H-16 acaba por desaparecer quando se adicionam 1,2 equivalentes de anião, enquanto os sinais da amida e do protão H-3 desaparecem quando se adicionou 2,8 equivalentes de anião. Os sinais dos protões H-17 e H-18 não desaparecem por completo até ao final da titulação. Os sinais do anião não apresentam variação nos desvios químicos ao longo da titulação, mas sofrem um alargamento e a sua multiplicidade é alterada. O desvio dos sinais de RMN de ^1H para campo mais baixo sugere, normalmente, uma interação com átomos eletronegativos, embora estejam descritas exceções a este comportamento. [18] No entanto, no caso da titulação do recetor livre **AC1A** com o anião ph^{2-} , o comportamento dos sinais do espectro de RMN de ^1H sugere que ocorre a desprotonação

das aminas. [19-25] A variação dos sinais dos recetores para campo mais alto deve-se ao aumento da densidade eletrónica nos anéis aromáticos que é gerada pela desprotonação das aminas em ponte. Este facto foi corroborado com a titulação dos grupos amina do recetor **AC1A** com uma base forte, o hidróxido de tetrabutilamónio (TBAOH) em DMSO- d_6 . Deste modo demonstrou-se inequivocamente que o anião ph^{2-} é uma base mais forte que as aminas em ponte do recetor **AC1A** (Figura 3.10).

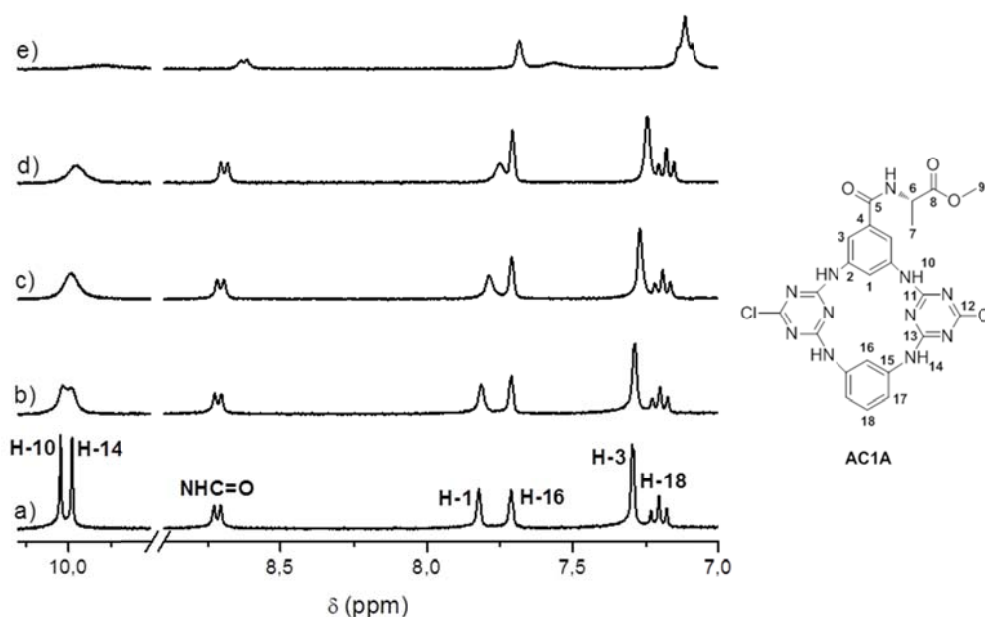


Figura 3.10. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes da base TBAOH adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

O mesmo estudo foi também realizado para o recetor **AC2A** tendo-se observado resultados semelhantes (Figura 3.11).

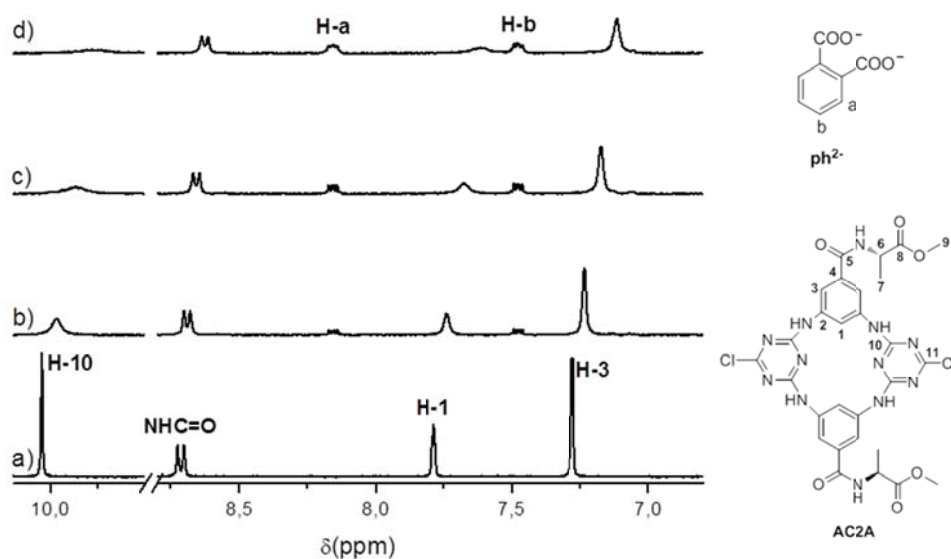
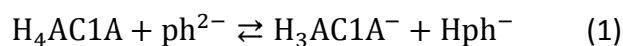


Figura 3.11. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Deste modo, a interação entre o anião ph^{2-} e os recetores **AC1A** e **AC2A** pode ser representada pelo equilíbrio (1) escrito com o recetor **AC1A**:



Os valores de $\text{p}K_a$ de H_2ph em DMSO ($\text{p}K_{a1} = 6,04\text{--}6,40$ [26–28] e $\text{p}K_{a2} = 16,00\text{--}17,40$ [26–28]) são consistentes com a existência deste equilíbrio. Para os restantes aniões, apenas se encontram descritos na literatura os valores de $\text{p}K_a$ para os aniões Hbz ($\text{p}K_a = 11,10$ [29] ou $11,08$ [27]) e H_2tph ($\text{p}K_{a1} = 9,80$ [27]). Estes valores são inconsistentes com a existência deste equilíbrio.

O comportamento dos sinais dos espectros de RMN de ^1H relativos às titulações dos aniões anteriormente referidos com o recetor **AC2A** (Figuras 3.12–3.15) é semelhante ao que foi observado para os mesmos aniões com o recetor **AC1A** embora a variação dos desvios químicos seja menos acentuada.

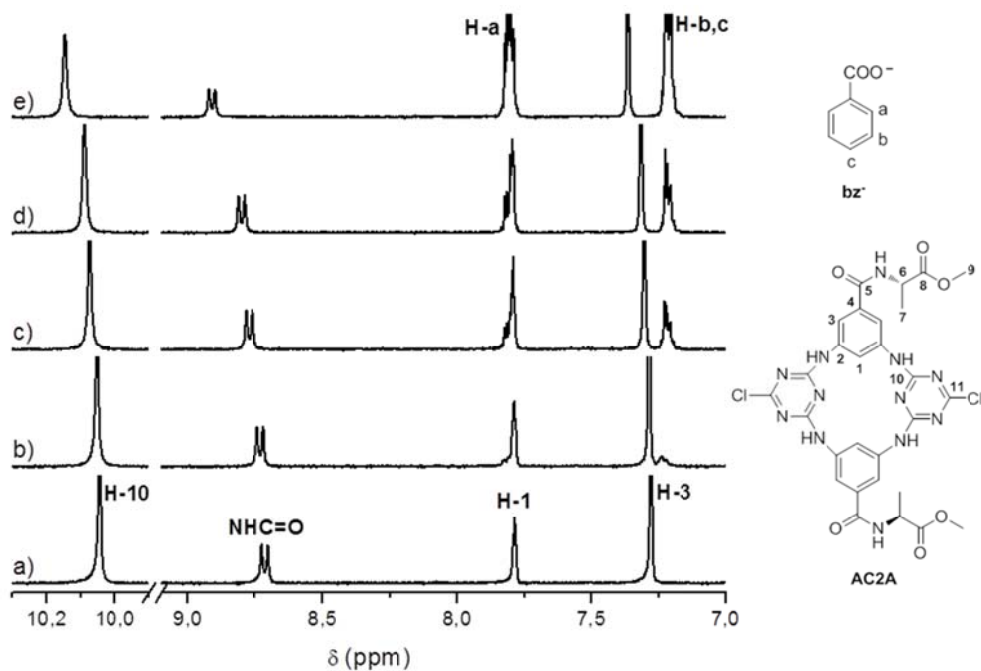


Figura 3.12. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião bz^- adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

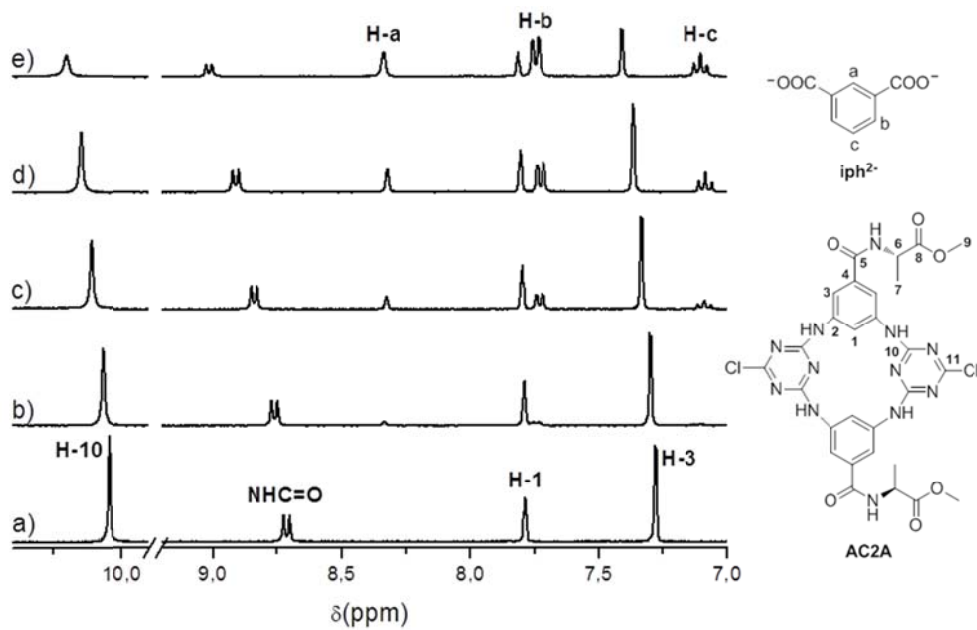


Figura 3.13. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião iph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

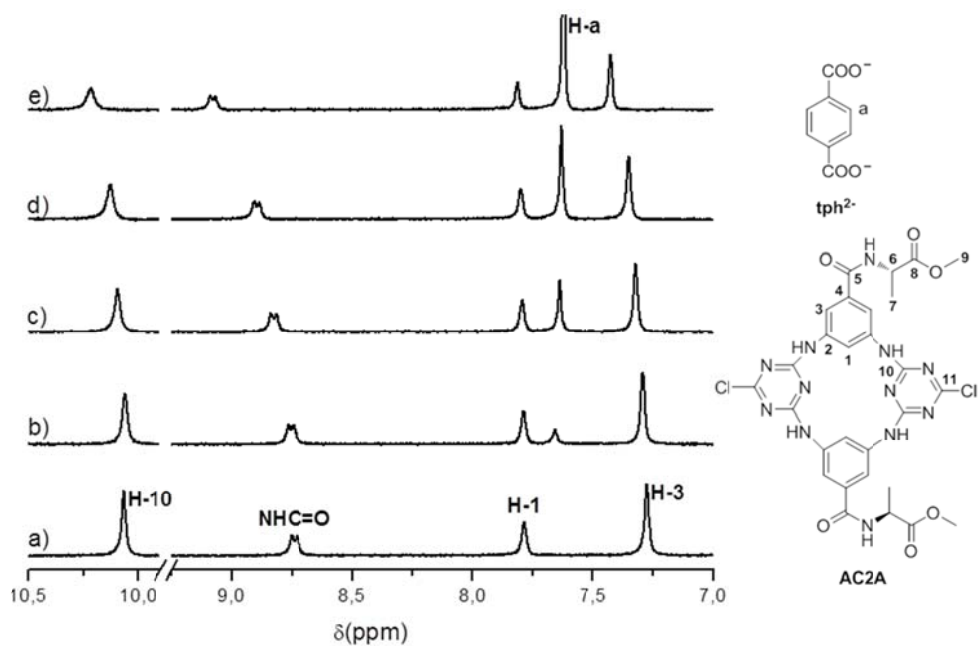


Figura 3.14. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião tph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

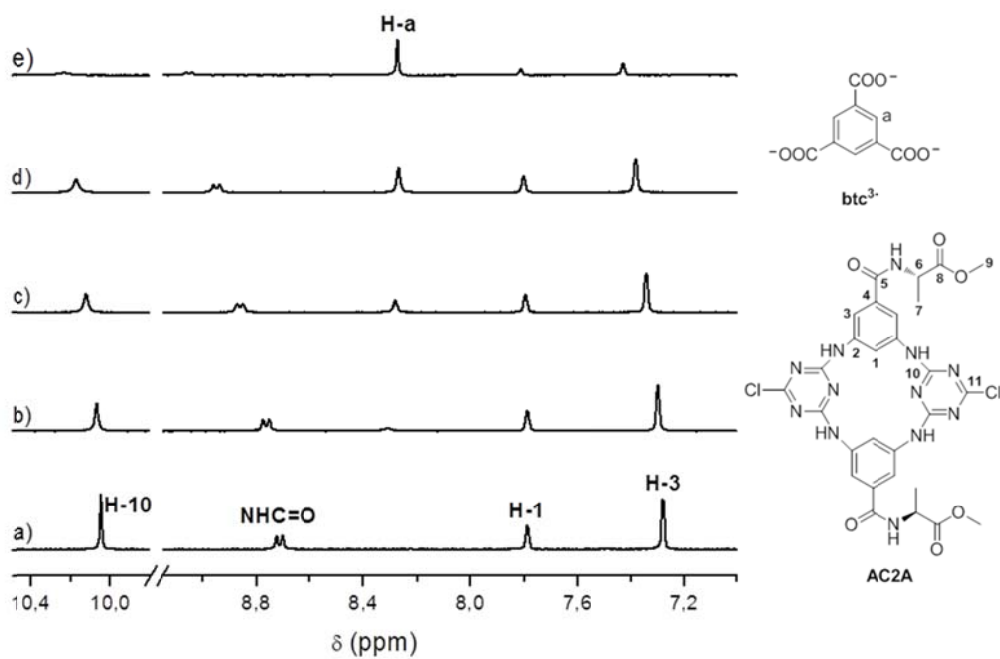


Figura 3.15. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião btc^{3-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

O recetor **Me₄AC2A**, com os quatro átomos de azoto em ponte metilados, foi titulado apenas com os aniões iph^{2-} e ph^{2-} em DMSO-d_6 , uma vez que estes aniões são exemplificativos de diferentes comportamentos para os recetores **AC1A** e **AC2A**. Na titulação de **Me₄AC2A** com o anião ph^{2-} , os grupos amida apresentam um ligeiro deslocamento do duplete (Figura 3.16) bem como dos prótons aromáticos H-1 e H-3 do anel, sugerindo um valor baixo para a constante de associação (ver Tabela 3.1).

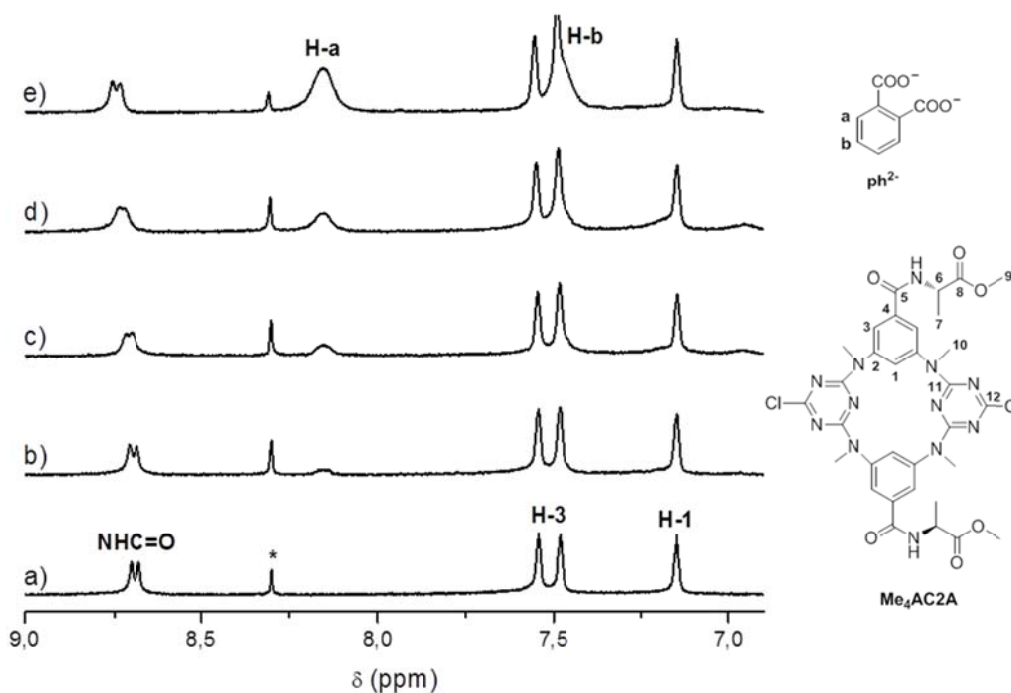


Figura 3.16. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2. *Impureza do solvente (CHCl_3).

O duplete relativo aos grupos amida e os singuletos dos prótons H-3 do recetor **Me₄AC2A** na presença do anião iph^{2-} (Figura 3.17), apresentam um desvio químico pouco significativo ao longo da titulação de RMN, embora mais acentuado do que com o anião ph^{2-} , sugerindo que os dois grupos carboxilato de iph^{2-} interatuam com os dois grupos amida de L-alanina ao contrário do que acontece com o ph^{2-} .

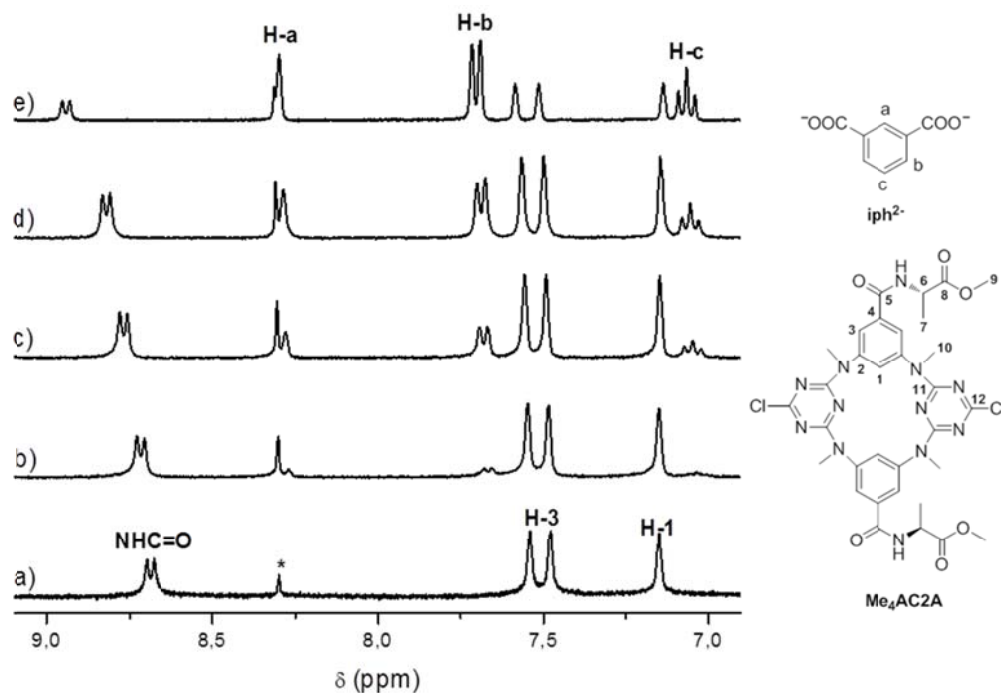


Figura 3.17. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião iph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2. *Impureza do solvente.

Para determinar a estequiometria das entidades formadas e escolher o melhor modelo que se ajuste para o cálculo das constantes de associação efetuaram-se *Jobs plot* para os diferentes sistemas recetor/anião, nomeadamente, **AC1A**/ btc^{3-} (Figura 3.18), **AC2A**/ iph^{2-} (Figura 3.19) e **AC2A**/ tph^{2-} (Figura 3.20).

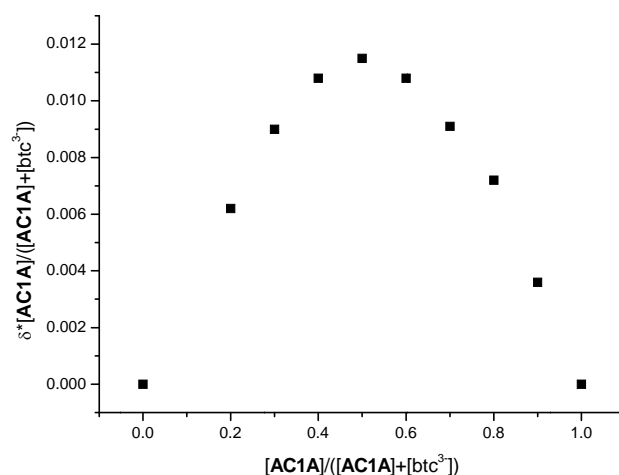


Figura 3.18. *Job plot* em função do recetor para o sistema **AC1A**/ btc^{3-} em soluções de DMSO- d_6 .

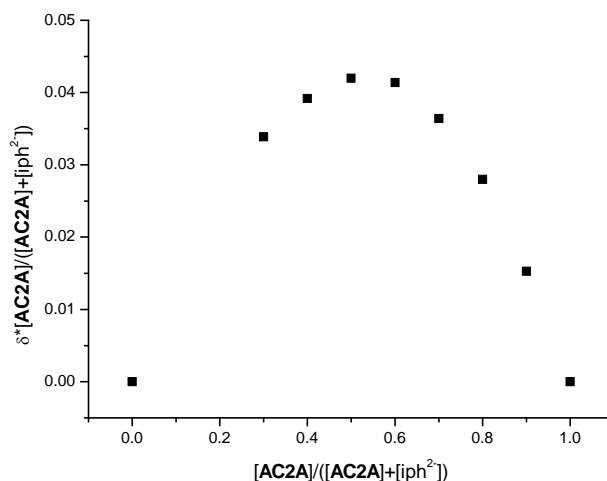


Figura 3.19. Job plot em função do recetor para o sistema **AC2A**/ iph^{2-} em soluções de DMSO-d_6 .

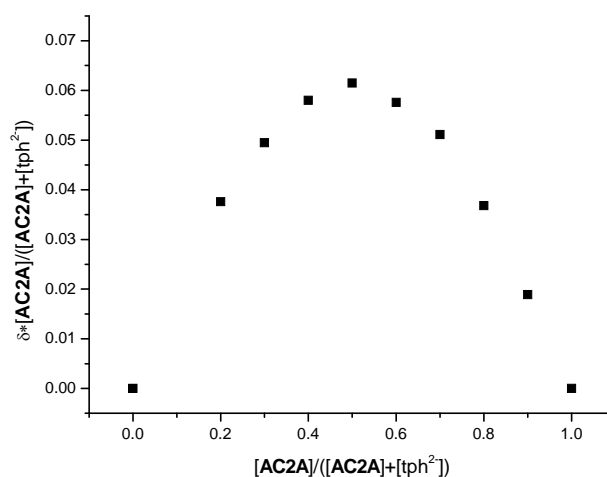


Figura 3.20. Job plot em função do recetor para o sistema **AC2A**/ tpH^{2-} em soluções de DMSO-d_6 .

Para todos eles, o máximo $\delta^*[\text{recetor}]/([\text{recetor}]+[\text{substrato}])$ em ordenadas ocorreu para uma fracção molar de 0,5 que corresponde a uma estequiometria recetor/anião de 1:1.

As constantes de associação (K) entre os vários recetores e os diferentes substratos foram calculadas usando todos os sinais de protões do recetor que apresentaram alteração no desvio químico no decorrer da titulação. As constantes foram determinadas com o programa HypNMR 2006. [30]

Na tabela 3.1 encontram-se representados os valores das constantes de associação, K , calculados para os diferentes recetores e aniões.

Com o programa HypNMR foram testados vários modelos (1:1, 1:2 e 2:1 de recetor/anião) e o que apresentava um melhor ajuste e um erro menor era o de 1:1 recetor/substrato, estando de acordo com os gráficos das *Jobs plot*.

Tabela 3.1. Constantes de associação, K^a (M^{-1}) [31] dos recetores **AC1A**, **AC2A** e **Me₄AC2A** com os aniões dos carboxilatos aromáticos em DMSO- d_6 .

Substrato	Recetor		
	AC1A	AC2A	Me ₄ AC2A
bz⁻	25 (1)	27 (1)	n.d.
ph²⁻	n.c.	n.c.	<10
iph²⁻	389 (1)	661 (1)	76 (1)
tph²⁻	74 (1)	78 (1)	n.d.
btc³⁻	426 (1)	589 (1)	n.d.

^aOs erros dos valores de K são desvios padrão obtidos a partir do programa HypNMR [30] através do ajuste dos pontos experimentais derivados de dois a cinco dos sinais de RMN medidos. T= 298 K; solvente: DMSO- d_6 . A auto-agregação do recetor é insignificante na gama das concentrações usadas, tal como se pode observar pela Figura 3.3. n.c.= não calculado uma vez que ocorre o fenómeno de desprotonação do recetor; n.d.= não determinado.

A partir da evolução dos sinais dos espectros de RMN de ^1H obtidos para as várias associações formadas e dos correspondentes valores de K calculados pode-se verificar que o fator determinante para formação de uma entidade entre o recetor e este tipo de substrato é a posição dos grupos carboxilato no anel aromático do anião. O número de grupos carboxilato parece não ser relevante para a força da interação recetor/anião, uma vez que os valores de K para os recetores **AC1A** e **AC2A** com os aniões **bz⁻** e **tph²⁻**, tal

como com os aniões iph^{2-} e btc^{3-} são da mesma ordem de grandeza. Este facto mostra que a geometria do anião é determinante na formação das associações sendo as constantes mais elevadas com os aniões com grupos carboxilato em posição *meta*, como é o caso dos aniões iph^{2-} e btc^{3-} .

As titulações de RMN de ^1H mostram que a associação dos recetores **AC1A** e **AC2A** e os aniões ocorre através de ligações de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{O}$ envolvendo átomos de oxigénio dos grupos carboxilato, o protão da amida e os grupos amina das pontes do recetor. No caso dos aniões, estas interações podem ser asseguradas apenas através de duas ligações de hidrogénio com um grupo carboxilato como demonstrado por cálculos de mecânica e dinâmica moleculares (ver a seguir). Deste modo, os aniões bz^- e tph^{2-} , têm constantes comparáveis. Na verdade, a constante de associação de **Me₄AC2A** com o anião ph^{2-} ($K < 10$) enfatiza a importância dos quatro grupos amina em ponte de **AC1A** (protões H-10 e H-14) e **AC2A** (H-14) no reconhecimento dos aniões aromáticos. Na mesma linha de raciocínio, a constante de associação entre **AC2A** e o anião iph^{2-} ($K = 661 \text{ M}^{-1}$) é mais elevada do que a constante com **Me₄AC2A** ($K = 76 \text{ M}^{-1}$), uma vez que a interação com o anião é mediada exclusivamente por ligações de hidrogénio com os grupos amida. No entanto, dependendo dos valores de pK_a do anião, os protões das aminas em ponte podem ser desprotonados como aconteceu com ph^{2-} , levando a um equilíbrio ácido-base em detrimento do processo de reconhecimento molecular.

3.1.2. Estudos por métodos de mecânica e dinâmica molecular

De modo a obter mais informações sobre o reconhecimento molecular dos aniões aromáticos foram também efetuadas simulações de dinâmica molecular entre os recetores **AC1A** e **AC2A** com os aniões iph^{2-} e tph^{2-} , utilizando o campo de forças GAFF [32] e cargas RESP [33] dentro do software AMBER 10. [34] Uma descrição completa deste trabalho encontra-se na referência 31, sendo apenas apresentado neste capítulo uma descrição sumária e as conclusões principais.

As estruturas iniciais das associações entre **AC1A** e **AC2A** e os aniões iph^{2-} e tph^{2-} (estequiometria 1:1) foram obtidas através de simulações de dinâmica molecular de 2 ns

realizadas em fase gasosa a temperatura elevada (2000 K) utilizando um passo de integração de 1 fs. Com este processo estocástico foram geradas para cada uma das associações 20 000 estruturas que, posteriormente, foram minimizadas em energia por mecânica molecular. Estruturas de baixa energia e representativas das associações de **AC2A** com iph^{2-} e tph^{2-} encontram-se representadas na Figura 3.21. Na estrutura de mais baixa energia, ambos os aniões encontram-se localizados no bordo superior da plataforma azacalix[2]areno[2]triazina com os grupos carboxilato interagindo simultaneamente com os dois grupos amida por ligações de hidrogénio $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ dando origem ao cenário **S1** ilustrado na Figura 3.21 com o anião tph^{2-} (imagem apresentada à esquerda). A estrutura seguinte, no intervalo de valores de energia, aparece *ca.* 17 kcal/mol acima para ambos os aniões, sendo ilustrada na Figura 3.21 com o anião iph^{2-} (imagem apresentada à direita). Neste cenário de ligação **S2**, o anião está associado com o recetor através de ligações de hidrogénio $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ estabelecidas com um grupo amida de um braço de L-alanina e um grupo amina em ponte do recetor.

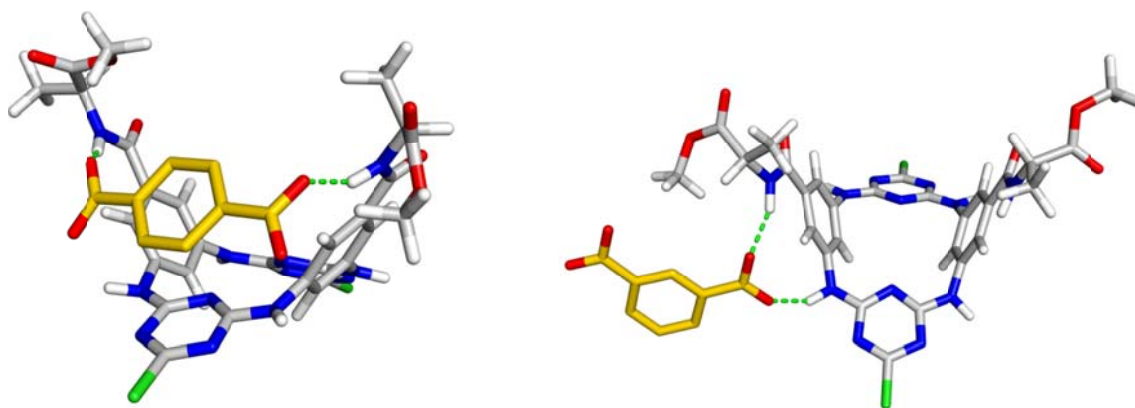


Figura 3.21. Ilustração dos cenários de ligação para as associações de **AC2A** com tph^{2-} (esquerda, **S1**) e iph^{2-} (direita, **S2**). As ligações de hidrogénio $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ estão representadas como linhas verdes tracejadas.

Como seria expectável, para as associações dos aniões com o recetor **AC1A** apenas foram encontrados cenários de ligação do tipo **S2**.

Posteriormente, as associações de **AC1A** e **AC2A** com tph^{2-} e iph^{2-} nos cenários **S1** e **S2** foram inseridas em caixas cúbicas de DMSO (solvente utilizado nos estudos

experimentais). O comportamento dinâmico destas associações foi então investigado em solução por simulações de dinâmica molecular durante 10 ou 15 ns. O tamanho do passo de integração foi de 2 fs.

A evolução das distâncias intermoleculares $\text{O}_c \cdots \text{H-N}$ entre os grupos carboxilato do anião (O_c representa o centro de massa de um grupo carboxilato) e os grupos de ligação N-H do recetor (grupos amida e amina em ponte) ao longo das simulações entre **AC2A** e os aniões iph^{2-} e tph^{2-} encontra-se representada na Figura 3.22. Uma descrição pictórica do reconhecimento molecular destes aniões é apresentada na Figura 3.22, onde se representam as áreas definidas pelas posições ocupadas sucessivamente pelos aniões em torno de **AC2A** ao longo das respetivas simulações de dinâmica molecular.

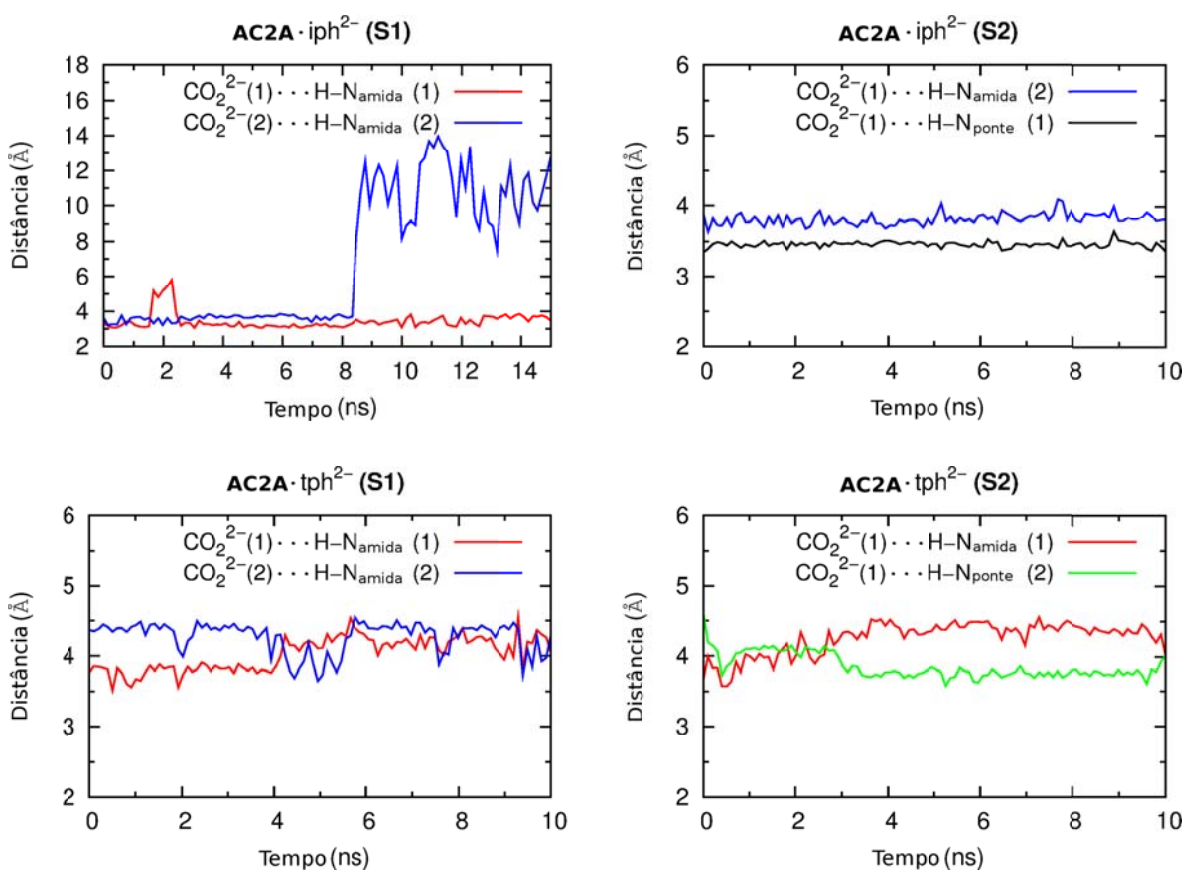


Figura 3.22. Evolução das distâncias intermoleculares $\text{O}_c \cdots \text{H-N}$ para as associações entre **AC2A** e os aniões iph^{2-} e tph^{2-} ao longo das simulações de dinâmica.

A associação $\text{AC2A} \cdot \text{iph}^{2-}$ no cenário **S1** mantém-se durante os primeiros 8,4 ns de simulação (Figura 3.22, imagem localizada no canto superior esquerdo) com a exceção de um período relativamente curto, aproximadamente de 1 ns, em que ligações de hidrogénio com o primeiro grupo carboxilato são interrompidas (linha vermelha). Decorridos 8,4 ns de simulação, a ligação de hidrogénio $\text{O}^{\cdots}\text{H}-\text{N}$ com o segundo grupo carboxilato (linha azul) é interrompida de forma definitiva, mantendo-se apenas até ao final da simulação de 15 ns, a ligação de hidrogénio entre o protão do grupo amida e o primeiro grupo carboxilato. Como se pode observar na Figura 3.23-a) este facto origina uma superfície de pontos (verde) pouco dispersa para este grupo carboxilato, enquanto para o segundo existem duas superfícies distintas, representadas a amarelo, e correspondentes aos estados associado (superfície localizada na vizinhança de um grupo amida de um braço de L-alanina), e não associado (superfície difusa). Em contraste, o cenário **S2** da associação $\text{AC2A} \cdot \text{iph}^{2-}$ manteve-se durante o tempo de simulação de 10 ns (Figura 3.23-b) com o primeiro grupo carboxilato fortemente associado com **AC2A**, originando uma área de superfície reduzida localizada na vizinhança de um grupo amida e de um grupo N-H em ponte. O segundo grupo carboxilato oscila extensivamente à volta da região definida pelos locais de ligação N-H, como seria de esperar para um grupo carboxilato livre, dando origem a uma superfície difusa.

A associação $\text{AC2A} \cdot \text{tph}^{2-}$ no cenário **S1** mostra um comportamento dinâmico diferente do encontrado para o mesmo tipo de cenário com iph^{2-} . De facto, este arranjo manteve-se durante o decurso da simulação, tal como ilustrado pelas duas áreas de superfície separadas (superfícies a verde e amarelo) referentes a cada um dos grupos carboxilato (Figura 3.23-c)). O cenário **S2** foi também conservado durante os 10 ns de simulação com o anião interatuando com **AC2A** através de um único grupo carboxilato (Figura 3.23-d)) tal como foi observado para as associações com o iph^{2-} no cenário **S2**.

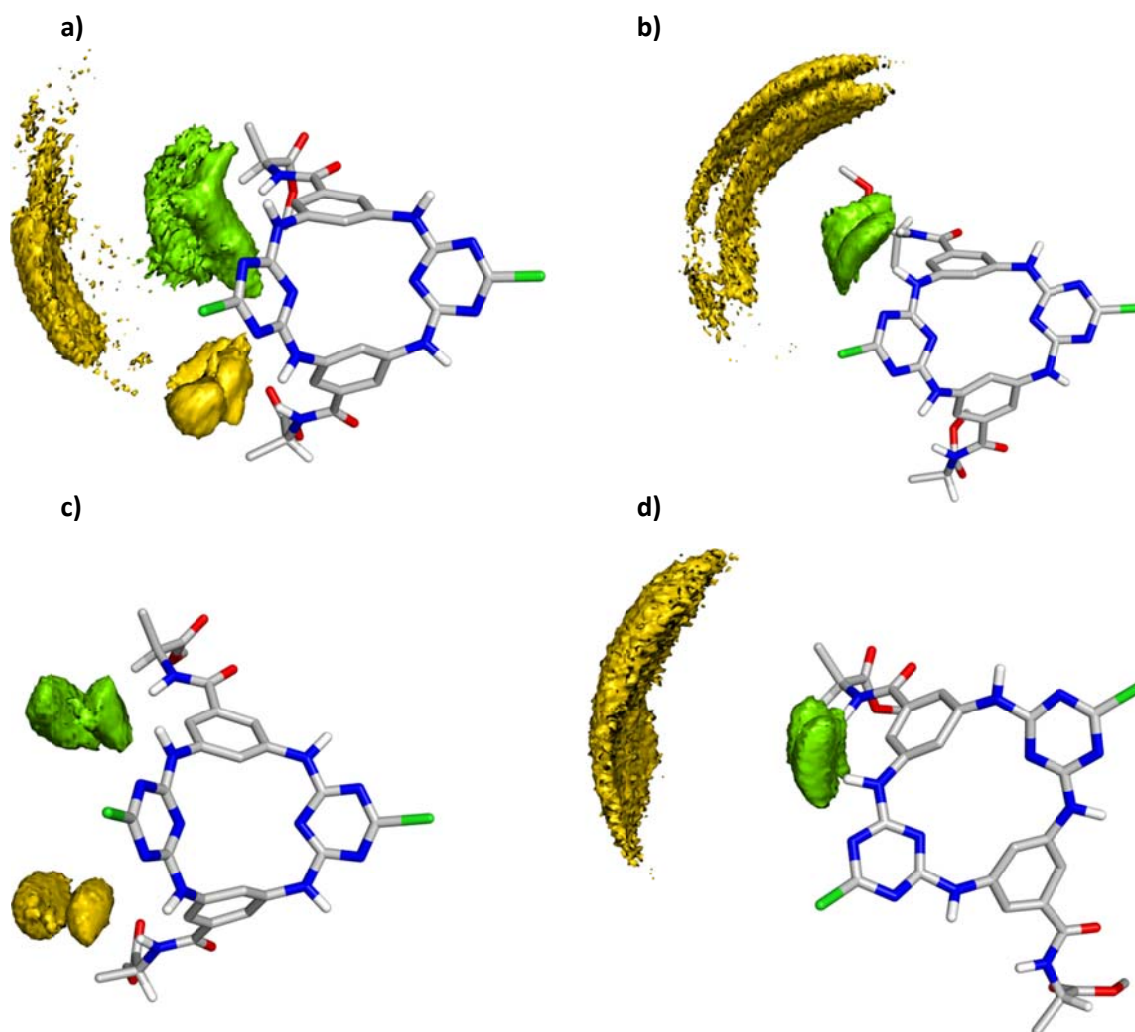


Figura 3.23. Histogramas 3D construídos com as posições ocupadas pelos centros de massa dos grupos carboxilato de iph²⁻ (a) e b)) e tph²⁻ (c) e d)) em torno de AC2A partindo dos cenários S1 (a) e c) e S2 (b) e d)). As superfícies para o primeiro e segundo grupo carboxilato estão representadas a verde e amarelo, respetivamente.

Os valores médios para as distâncias e ângulos de ligação para as interações O \cdots H-N, calculados utilizando um cut-off de 120° para os ângulos de ligação, encontram-se sumarizados na tabela 3.2.

Tabela 3.2. Distâncias médias $\text{O}\cdots\text{N}$ (Å) com os respetivos desvios padrão^a para as ligações de hidrogénio $\text{O}\cdots\text{H-N}$ entre **AC2A** e os aniões iph^{2-} e tph^{2-} .

Locais de ligação N-H	Grupos amida		Grupos amina
	1	2	1
Grupos $-\text{CO}_2^{2-}$			
iph^{2-}			
S1	3,04 (27); 3,29 (35)	3,07 (25)	--
S2	3,14 (25)	--	2,85 (13)
tph^{2-}			
S1	3,03 (24); 3,06 (28)	3,04 (24); 3,11 (28)	--
S2	3,10 (23); 3,13 (25)	--	2,93 (28); 3,17 (48)

^a Os desvios padrão foram calculados com todas as estruturas com distâncias $\text{O}\cdots\text{N}$ consistentes com a existência de hidrogénio existentes.

Os estudos de dinâmica molecular realizados para as associações de **AC1A** com os aniões iph^{2-} e tph^{2-} mostraram que o cenário **S2** é estável durante os 10 ns de simulação. Por outras palavras, os resultados obtidos são equivalentes aos reportados para as associações destes aniões com **AC2A** no cenário **S2**.

Em conclusão, os estudos de dinâmica molecular mostraram que o reconhecimento de iph^{2-} e tph^{2-} pelos recetores **AC1A** e **AC2A** pode ser mediado por ligações de hidrogénio estabelecidas preferencialmente entre grupos N-H de um grupo amida e de um átomo de azoto em ponte com um grupo carboxilato (cenário **S2**). No caso do anião tph^{2-} com dois carboxilatos em posição *para* pode ocorrer também via cenário **S1**.

3.2 Estudos de associação de RMN de ^1H entre os recetores AC2T e $\text{Me}_4\text{AC2T}$ e os aniões carboxilato aromáticos

O recetor com duas unidades de triptofano ancoradas na plataforma azacalix[2]areno[2]triazina **AC2T** foi inicialmente titulado com o anião iph^{2-} em DMSO-d_6 para perceber como se comportava este recetor na presença de um dos aniões aromáticos. Os resultados obtidos encontram-se na Figura 3.24.

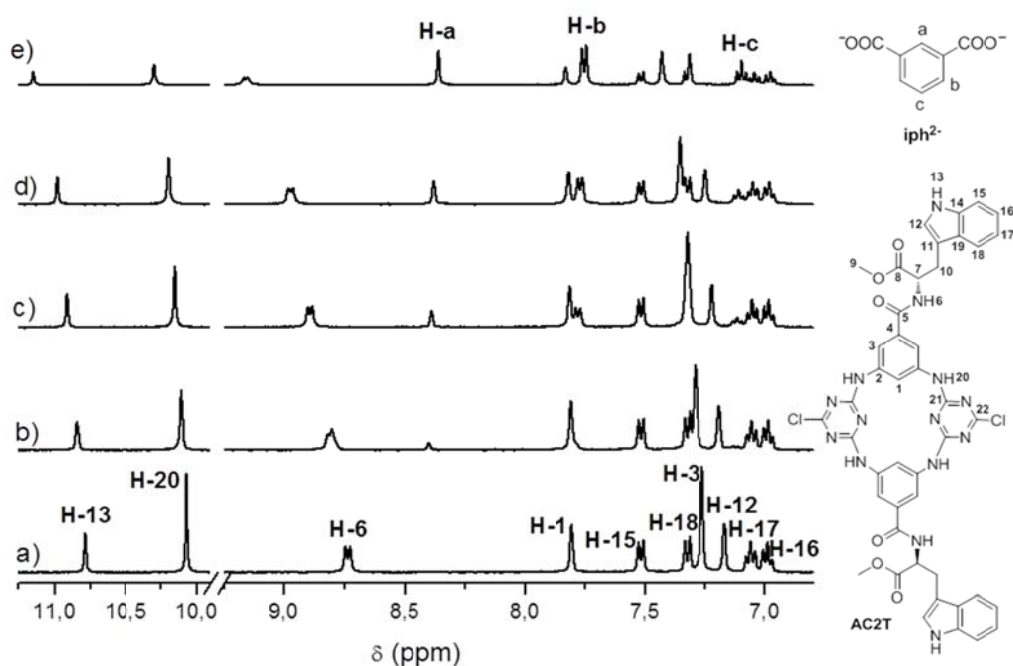


Figura 3.24. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC2T** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião iph^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,7; d) 1,2 e e) 3,3.

Diversos protões apresentaram desvios químicos significativos para campo mais baixo, designadamente os das amidas H-6 (N-H ligado aos carbonos quirais), os grupos amina H-13 dos grupos indole, aminas em ponte H-20, os protões aromáticos H-3 e H-12 dos anéis benzénicos e grupos indole, respetivamente. Os desvios observados seguem a seguinte ordem: $\text{H6} > \text{H13} > \text{H20} > \text{H3} > \text{H12}$ como ilustrado na Figura 3.25.

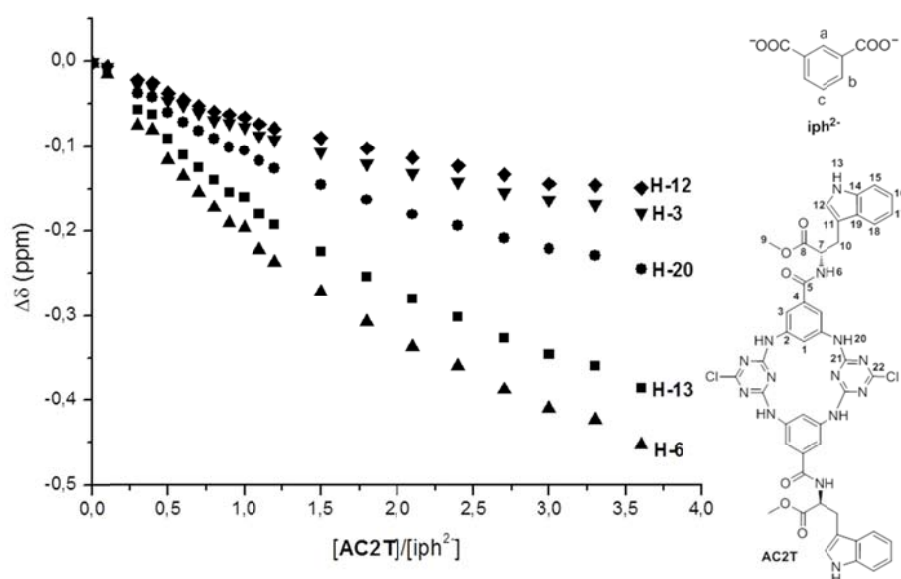


Figura 3.25. Titulação de RMN de ^1H do recetor **AC2T** com o anião iph^{2-} , $\Delta\delta$ dos sinais dos prótons do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em DMSO-d_6 , seguindo os prótons H-6, H-13, H-20, H-3 e H-12.

O recetor **AC2T** não foi titulado com o anião ph^{2-} , uma vez que as aminas das pontes H-20 estão livres, iríamos ter novamente um processo de desprotonação do recetor por parte do anião em vez de se associarem. Adicionalmente, considerando que o anião iph^{2-} não se associou significativamente aos prótons das aminas em ponte, H-20, considerou-se que a titulação do mesmo anião ao recetor **Me₄AC2T** não traria nenhuma vantagem nos estudos de associação.

Seria de esperar que a associação do anião iph^{2-} com o recetor **AC2T** originasse um valor de K (78 M^{-1}) semelhante ou superior ao obtido para o recetor **AC2A** ($K = 661 \text{ M}^{-1}$) uma vez que o recetor **AC2T** possuía, além dos prótons das aminas em ponte H-20 e dos prótons das amidas H-6 que também existiam no recetor **AC2A**, os prótons das aminas dos grupos indole H-13. Porém, verificou-se que a associação do recetor **AC2T** com o anião iph^{2-} originou um valor de K muito semelhante ao obtido para o recetor **Me₄AC2A** ($K = 76 \text{ M}^{-1}$) com o mesmo anião. Esta ocorrência está, provavelmente, relacionada com o impedimento estereoquímico do fragmento éster metílico do L-triptofano ligado ao anel aromático do recetor que impede a aproximação do anião às aminas em ponte H-20,

ficando apenas disponíveis os prótons da amida H-6 e da amina H-13 dos grupos indole. Também se verificou que a posição dos carboxilatos do anião iph^{2-} deve ser a adequada para a associação simultânea entre os prótons da amina e amida dos recetores **AC1A** e **AC2A**, no caso do recetor **AC2T**, a posição desses mesmos carboxilatos não permitem a associação simultânea entre os prótons H-6 e H-13. Os prótons H-3 e H-20 devem sofrer a influência da aproximação do fragmento do L-triptofano quando este se liga ao substrato, enquanto o próton da dupla ligação H-12 sente a presença do substrato na sua vizinhança, não participando diretamente na associação com o anião iph^{2-} .

O anião dipicolinato (dipic^{2-}) assemelha-se estruturalmente ao isoftalato (iph^{2-}) diferindo no facto do primeiro substrato possuir um anel de piridina em vez de um anel benzénico. O anel de piridina poderá aumentar a afinidade dos recetores **AC2T** e **Me₄AC2T** para o anião dipic^{2-} através da formação eventual de ligações de hidrogénio adicionais do tipo $\text{N}\cdots\text{N}$. Os espectros de RMN de ^1H obtidos a partir da titulação do recetor **AC2T** com o anião dipic^{2-} em DMSO-d_6 mostraram que os sinais que variavam são os mesmos que os assinalados para o mesmo recetor mas com o anião iph^{2-} , embora a ordem de variação seja completamente diferente (Figura 3.26).

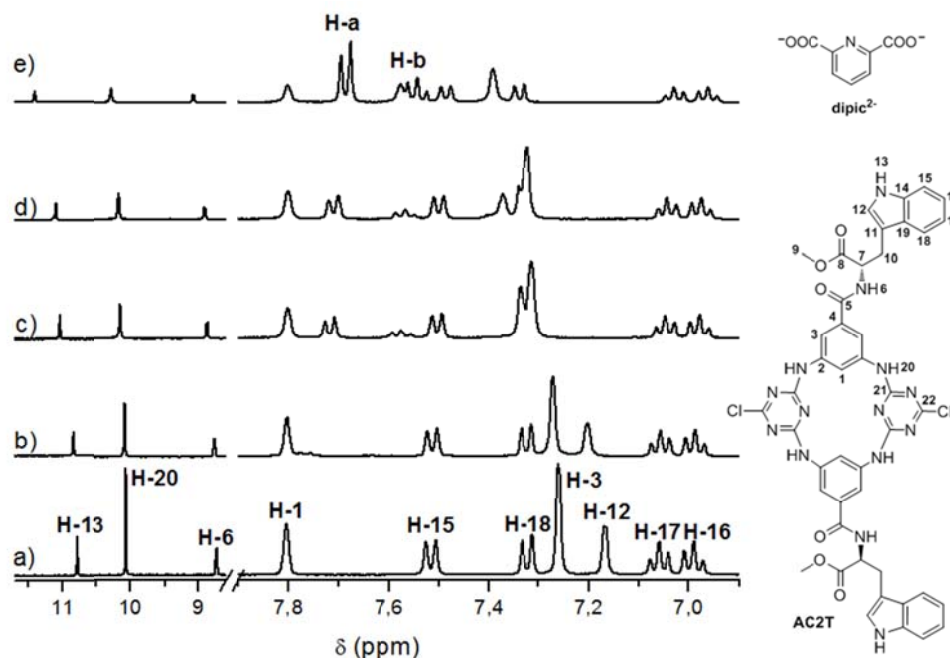


Figura 3.26. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião dipic^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

Para o anião iph^{2-} a ordem de variação é a seguinte: $\text{H-6} > \text{H-13} > \text{H-20} > \text{H-3} > \text{H-12}$, enquanto para o anião dipic^{2-} obteve-se a sequência $\text{H-13} > \text{H-12} > \text{H-6} > \text{H-20} > \text{H-3}$ (Figura 3.27).

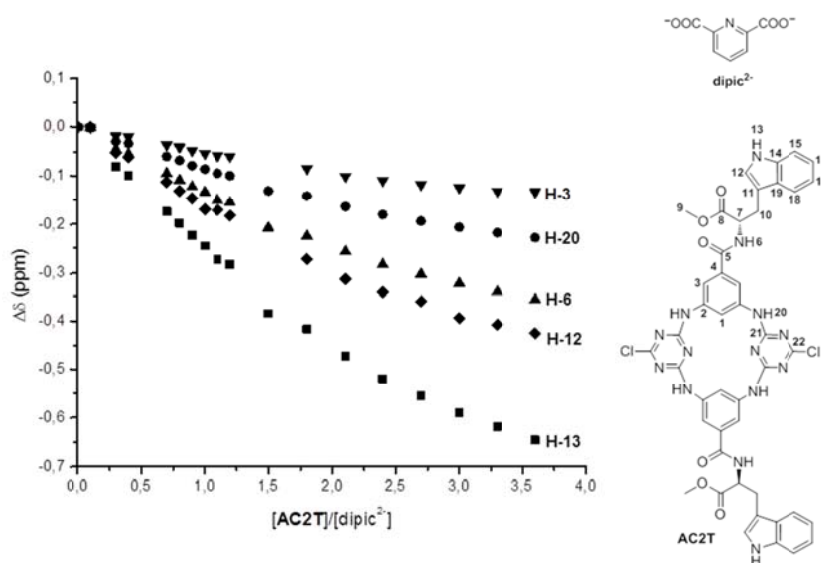


Figura 3.27. Variação dos deslocamentos químicos, $\Delta\delta$, dos sinais dos prótons do recetor, **AC2T**, em função do número de equivalentes adicionados do anião, dipic^{2-} , em DMSO-d_6 , seguindo os prótons H-13, H-12, H-6, H-20 e H-3.

Enquanto que o anião iph^{2-} se associa preferencialmente ao próton da amida H-6 de **AC2T**, o anião dipic^{2-} tem uma maior afinidade com o próton da amina H-13 do grupo indole, levando a que o próton da ligação dupla H-12 vicinal à amina H-13 sinta também fortemente a presença do anião na sua proximidade, e consequentemente, H-12 sucede no desvio químico a H-13. Provavelmente, por comparação dos comportamentos distintos dos dois aniões, H-13 poderá estar a interatuar com o anião dipic^{2-} por ligações de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{N}$. Na associação do recetor **AC2T** com o dipic^{2-} obteve-se um valor de K de 58 M^{-1} , comparável ao obtido para o mesmo recetor com o iph^{2-} ($K = 78 \text{ M}^{-1}$), o que demonstra que, quer o anião se associe preferencialmente ao próton da amida H-6 ou ao próton da amina H-13, o valor da constante não varia grandemente.

O anião 3-indolato (3-ind^-) é estruturalmente igual ao fragmento aromático do L-triptofano incorporado nestes recetores. Uma vez que a constante de associação com o

dipic $^{2-}$ com **AC2T** em DMSO- d_6 é baixa decidiu-se estudar a interação do recetor **Me $_4$ AC2T** com os aniões dipic $^{2-}$ e 3-ind $^-$ num solvente menos competitivo, o CDCl_3 .

A titulação de **Me $_4$ AC2T** em CDCl_3 (Figura 3.28) com o anião 3-ind $^-$ mostrou que os sinais dos prótons do recetor, H-13, H-6, H-3, H-12 e H-18 sofreram alteração. Além disso, também se observou que o sinal H-a do anião 3-ind $^-$ apresentou uma grande variação ao longo da titulação.

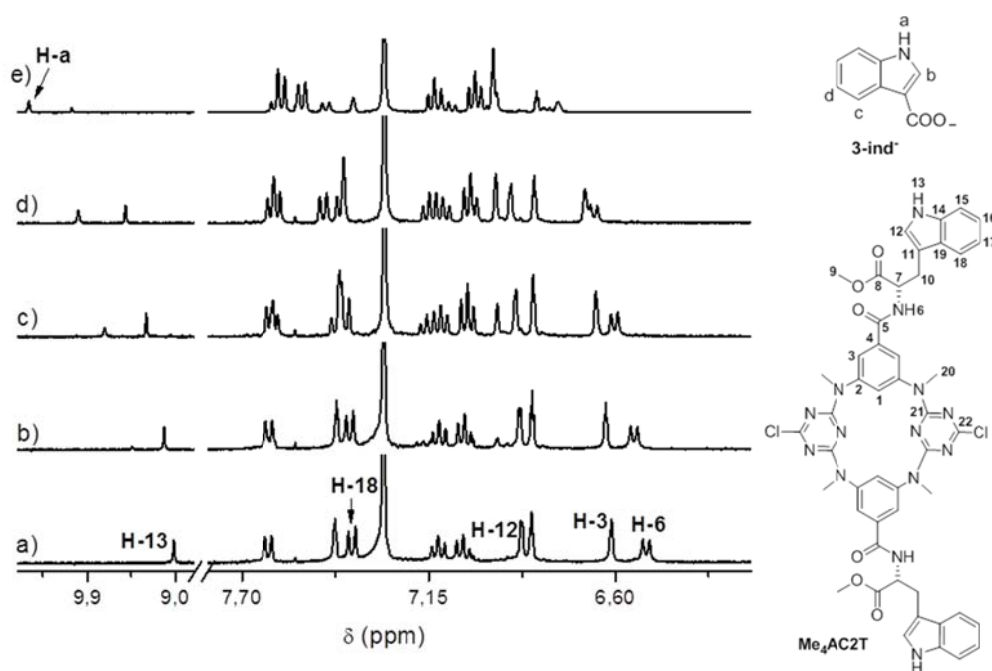


Figura 3.28. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me $_4$ AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião 3-ind $^-$ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

Na Figura 3.29 encontra-se representada a ordem de variação dos sinais dos prótons do recetor **Me $_4$ AC2T** e do anião 3-ind $^-$.

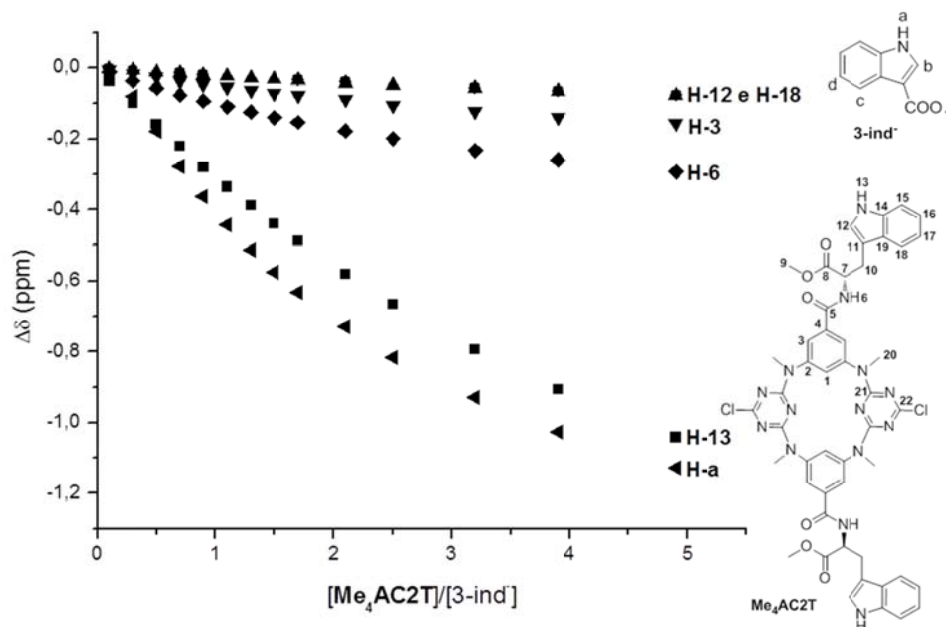


Figura 3.29. Titulação de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** com o anião 3-ind⁻. $\Delta\delta$ dos sinais dos prótons do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em CDCl_3 , seguindo os prótons H-a, H-13, H-6, H-3, H-12 e H-18.

A variação observada para o próton H-a do anião 3-ind⁻ em função do número de equivalentes é muito semelhante à observada para o próton H-13 do recetor. Estes dois sinais apresentam desvios químicos muito superiores aos restantes sinais, sugerindo que ambos os centros estão envolvidos na associação. Para a associação do dipic²⁻ com o **Me₄AC2T** (Figura 3.30) também se observou que o sinal do próton H-13 apresentava uma variação do desvio químico mais acentuada em relação aos restantes sinais do recetor. O segundo desvio mais significativo, o próton da amida H-6 acabou por desaparecer por volta da adição de 0,9 equivalentes de anião, seguindo-se os sinais dos prótons H-12, H-3 e H-18.

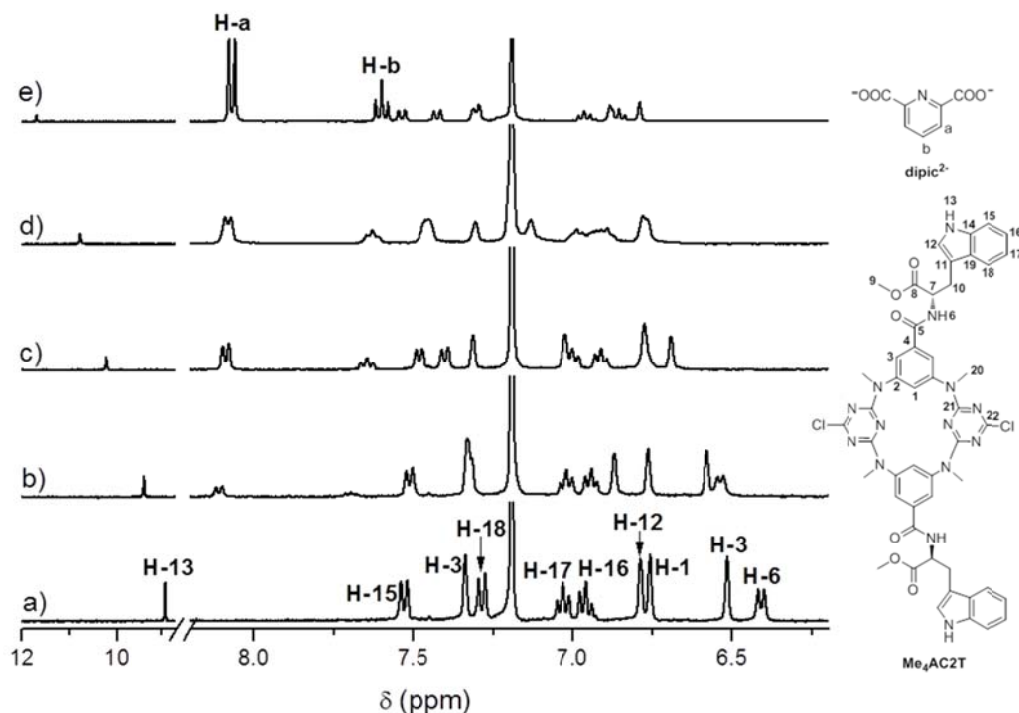


Figura 3.30. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião **dipic²⁻** adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 3,9.

O valor de K obtido para o recetor **Me₄AC2T** e o anião 3-ind⁻ é baixo, $K = 25 \text{ M}^{-1}$, devido à presença de apenas um grupo carboxilato. Em contraste, a associação do anião **dipic²⁻**, com dois grupos carboxilato, e o recetor **Me₄AC2T** apresenta uma constante de $K = 229 \text{ M}^{-1}$, apesar do valor desta constante poder também refletir ligações de hidrogénio com o anel de piridina, como já foi referido anteriormente (Tabela 3.3).

Tabela 3.3. Constantes de associação, K^a (M^{-1}), dos recetores **AC2T** e **Me₄AC2T** com os aniões dos carboxilatos aromáticos em DMSO- d_6 e CDCl_3 .

Substrato	Recetor	
	AC2T	Me ₄ AC2T
	DMSO- d_6	CDCl_3
dipic²⁻	58 (1)	229 (1)
3-ind⁻	n.d.	25 (1)
iph²⁻	78 (1)	n.d.

^aOs erros dos valores de K são desvios padrão obtidos a partir do programa HypNMR [30] através do ajuste dos pontos experimentais derivados de dois a cinco dos sinais de RMN medidos. T= 298 K; solvente: DMSO- d_6 e CDCl_3 . n.d.= não determinado.

Efetuuou-se uma *Job plot* para o sistema **Me₄AC2T**/dipic²⁻ e verificou-se que esta entidade supramolecular obedece a uma estequiometria de associação de 1:1 recetor/substrato, o que está em conformidade com os modelos obtidos a partir do programa HypNMR (Figura 3.31).

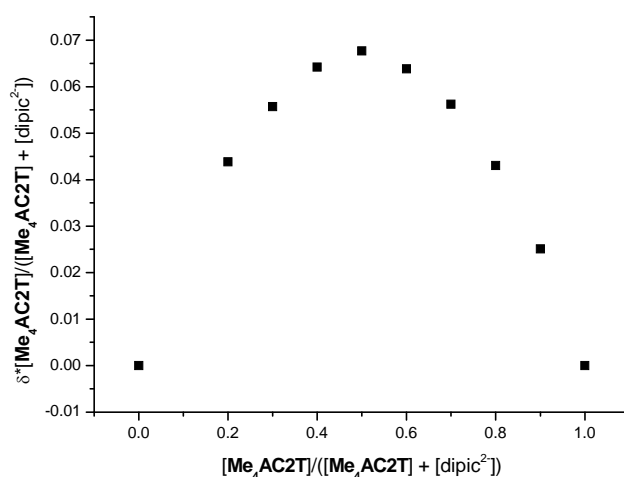


Figura 3.31. *Job plot* em função do recetor para o sistema **Me₄AC2T**/dipic²⁻ em soluções de CDCl_3 .

3.3 Estudos de associação de RMN de ^1H entre os recetores AC1A, AC2T, Me₄AC2A e Me₄AC2T e os aniões carboxilatos alifáticos

Nos estudos de associação entre **AC1A**, **AC2A** e **AC2T** e os aniões carboxilatos alifáticos oxa²⁻, mal²⁻, suc²⁻ e glu²⁻ através da titulação por RMN de ^1H em DMSO-d₆ verificou-se que ocorria desprotonação dos grupos amina em ponte (3.32-3.37).

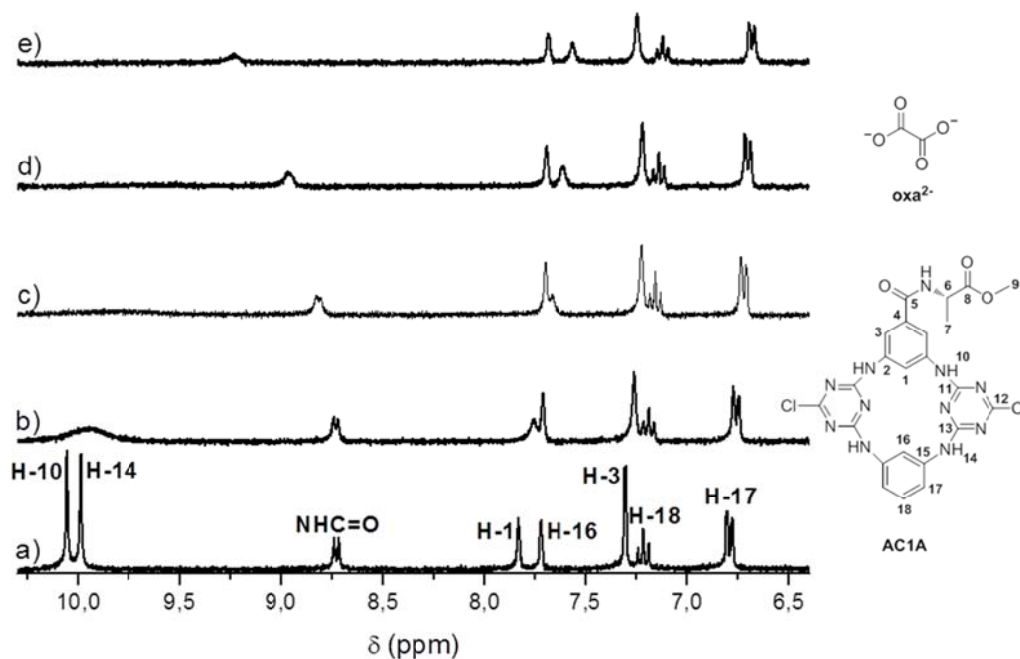


Figura 3.32. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d₆ com diferentes equivalentes de anião oxa²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 1,8.

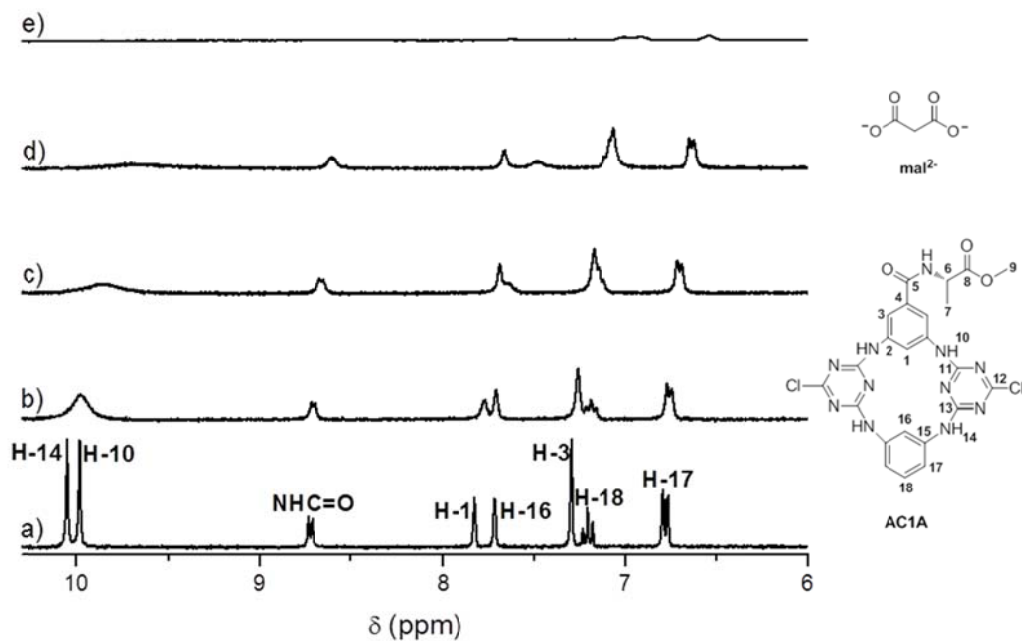


Figura 3.33. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião mal^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

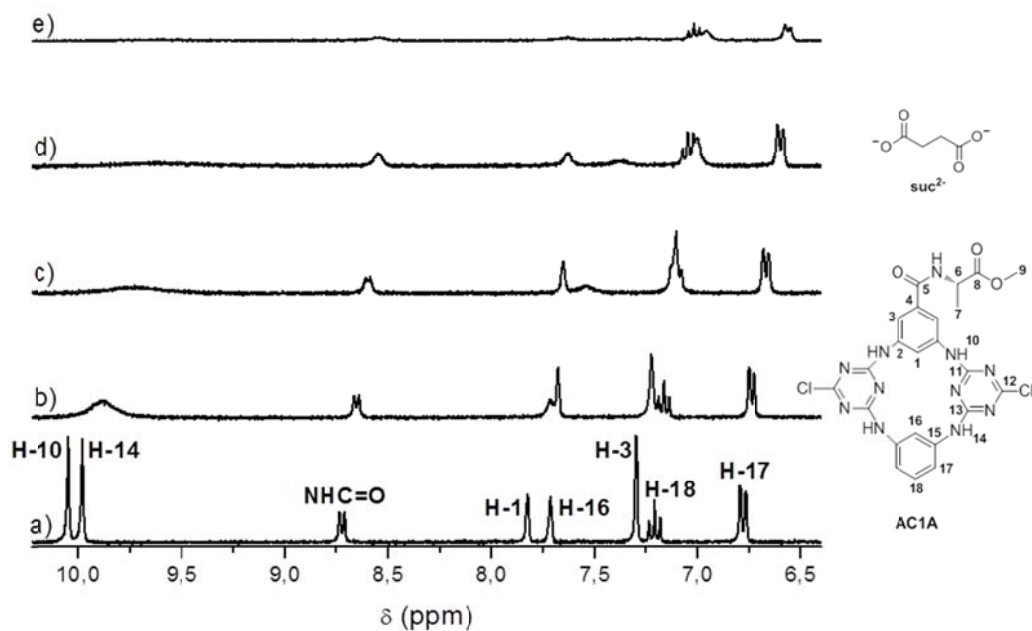


Figura 3.34. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião suc^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 2,4.

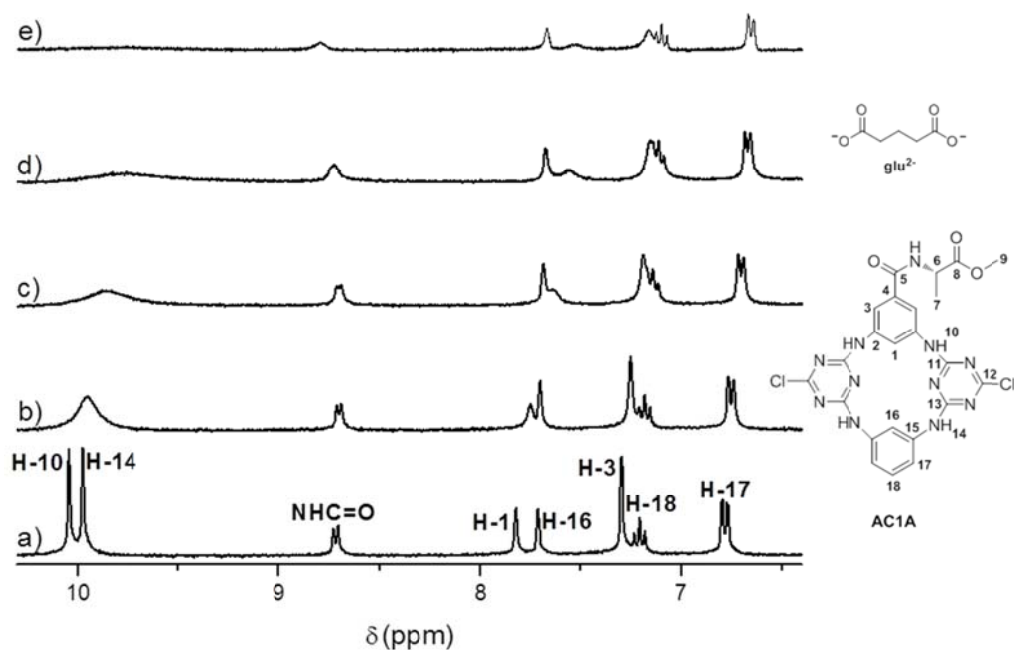


Figura 3.35. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião glu^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 2.

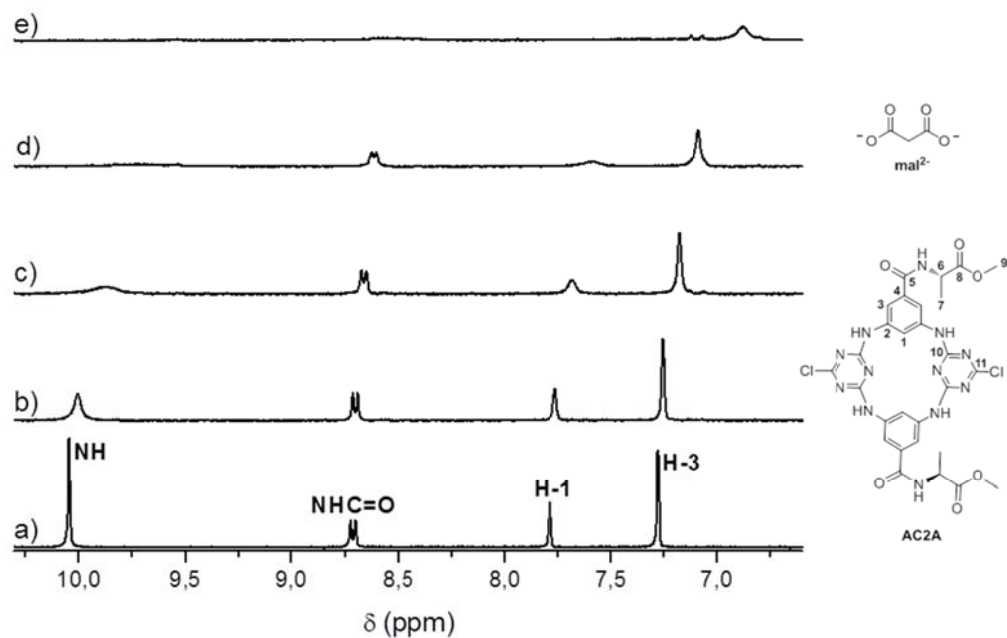


Figura 3.36. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião mal^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3.

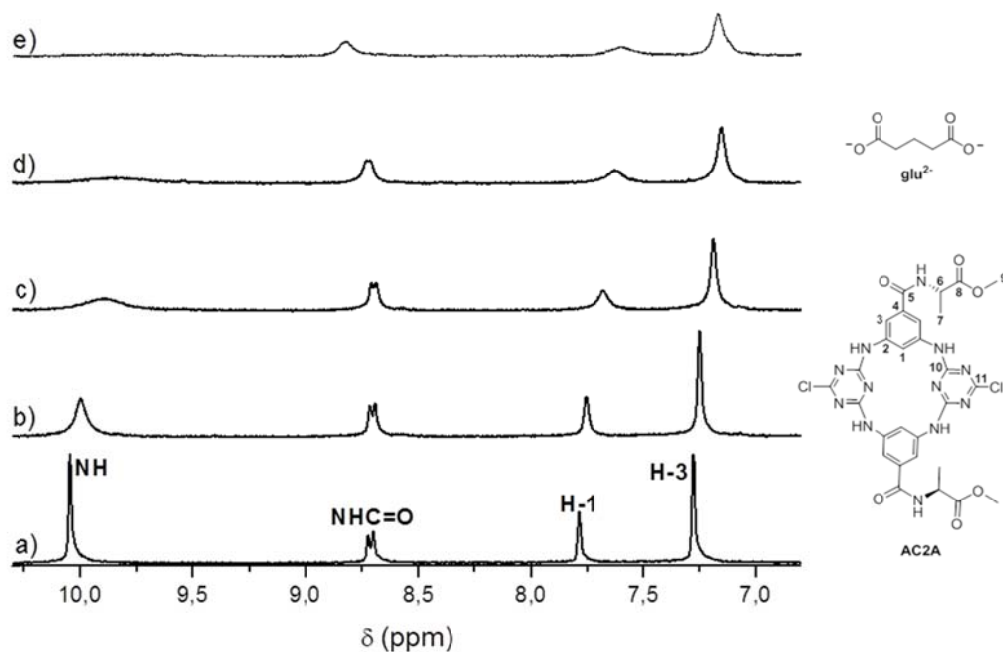


Figura 3.37. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião glu^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3.

Este resultado está de acordo com os valores de pK_a encontrados na literatura para os aniões alifáticos em DMSO [26, 35 e 36] (Tabela 3.4). Neste contexto, apenas foi possível calcular a constante de associação, K , para os recetores **AC1A** e **AC2T** com os aniões ac^- e ad^{2-} .

Tabela 3.4. Valores de pK_a para os ácidos carboxílicos alifáticos em DMSO.

Substrato	pK_{a1}	pK_{a2}
ac^-	12,3 [*]	--
oxa^{2-}	6,2 [#]	14,9 [#]
mal^{2-}	7,2 [#]	18,6 [#]
suc^{2-}	9,5 [#]	16,7 [#]
glu^{2-}	10,9 [#]	15,3 [#]
ad^{2-}	11,9 [#]	14,1 [#]

^{*}Referência [35]; [#]referências [26 e 36]

Os espectros de RMN de ^1H da titulação do recetor **AC1A** com o anião ac^- em DMSO-d_6 mostraram que o sinal do protão da amida foi o que mais variou para campo mais baixo, seguido do singuleto relativo às aminas em ponte H-10, que ao longo da titulação foi abaulando até acabar por desaparecer e, finalmente, o protão H-3. O singuleto relativo aos protões das aminas em ponte H-14 não se desvia no decurso da titulação, diminuindo apenas de intensidade. No entanto, esta diminuição é menos acentuada que a observada para o singuleto das aminas em ponte H-10 (Figura 3.38). Paralelamente, o sinal do protão do grupo amida também se desloca ao longo da titulação. Estes resultados sugerem que interação do ac^- com **AC1A** ocorre preferencialmente através de ligações de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{O}$ com o grupo amida e o protão H-10 próximo do braço de L-alanina.

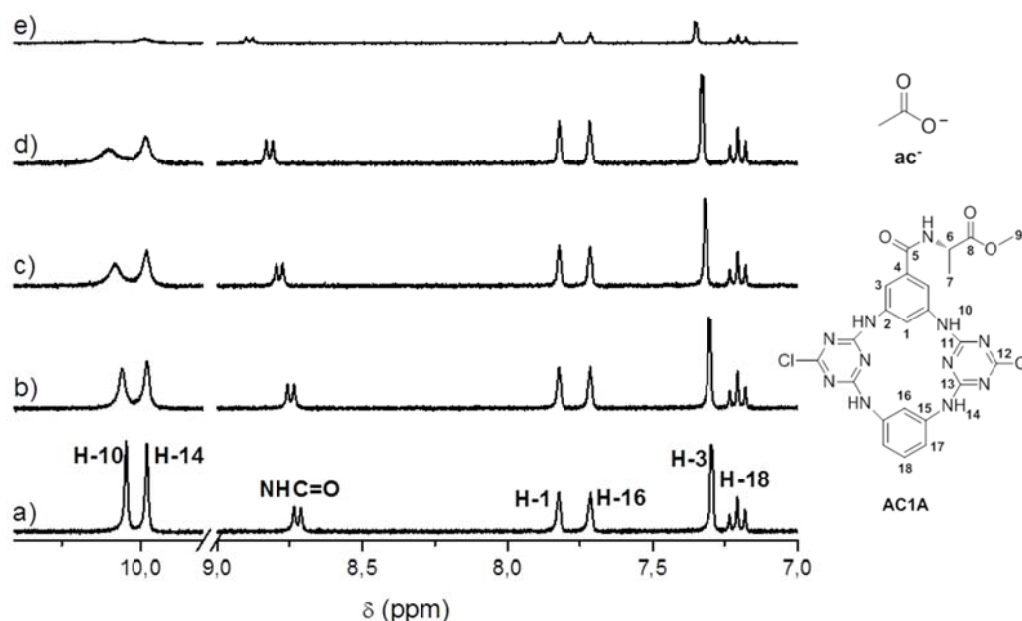


Figura 3.38. Espectros de RMN de ^1H de **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ac^- adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Na titulação de **AC1A** com o anião ad^{2-} verificou-se que os sinais relativos aos protões da amida e H-3 do anel aromático deslocam-se para campo mais baixo, sendo o deslocamento mais pronunciado para o grupo amida (Figura 3.39).

Paralelamente, os protões H-7 do grupo metilo apresentam pela primeira vez um desvio também para campo mais baixo. Os singuletos relativos aos protões das aminas em ponte

H-10 e H-14 coalescem após a adição de apenas 0,1 equivalentes de anião em relação ao recetor e sofrem um pequeno desvio para campo mais alto, acabando por desaparecer no decorrer da titulação. O sinal do protão aromático H-1 diminui e sofre um pequeno desvio para campo mais alto ao longo da titulação. Este comportamento sugere que ocorrem dois fenómenos simultaneamente, a interacção de ad^{2-} com os protões da amina e H-3 do recetor e a desprotonação das aminas em ponte. Os deslocamentos observados nos protões aromáticos derivam da deslocalização electrónica nos anéis de triazina promovida pela desprotonação referida. Deste modo, apenas foram utilizados os desvios dos protões H-3, H-7 e amida no cálculo de K .

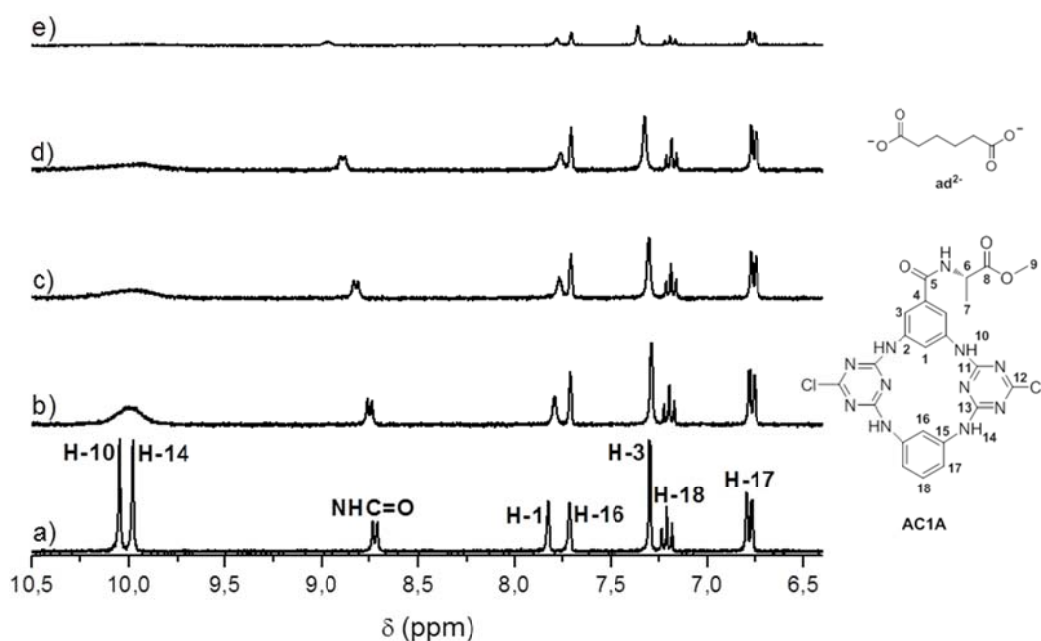


Figura 3.39. Espetros de RMN de ^1H de **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ad^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

O recetor **AC2T** foi titulado com os aniões ac^- , ad^{2-} e sub^{2-} em DMSO-d_6 (Figuras 3.40-3.42).

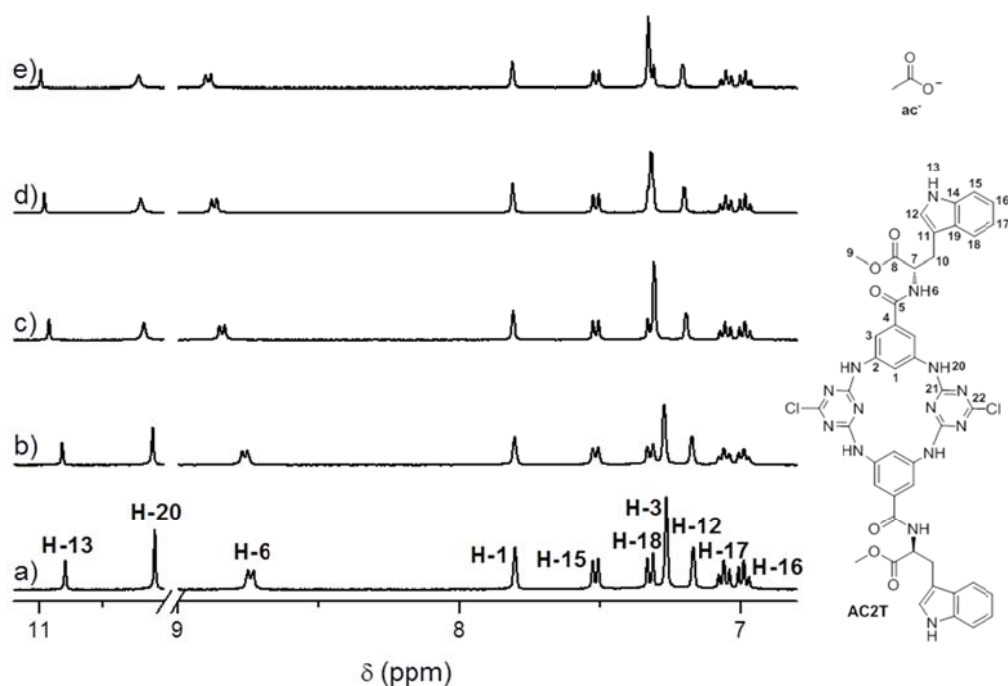


Figura 3.40. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC2T** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ac^- adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

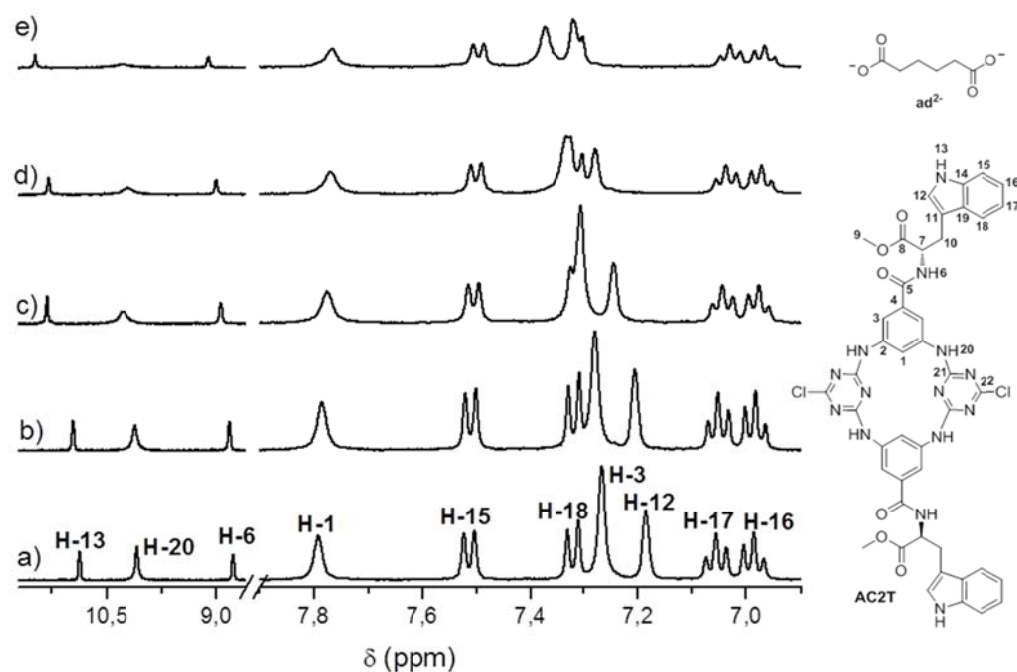


Figura 3.41. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC2T** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ad^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

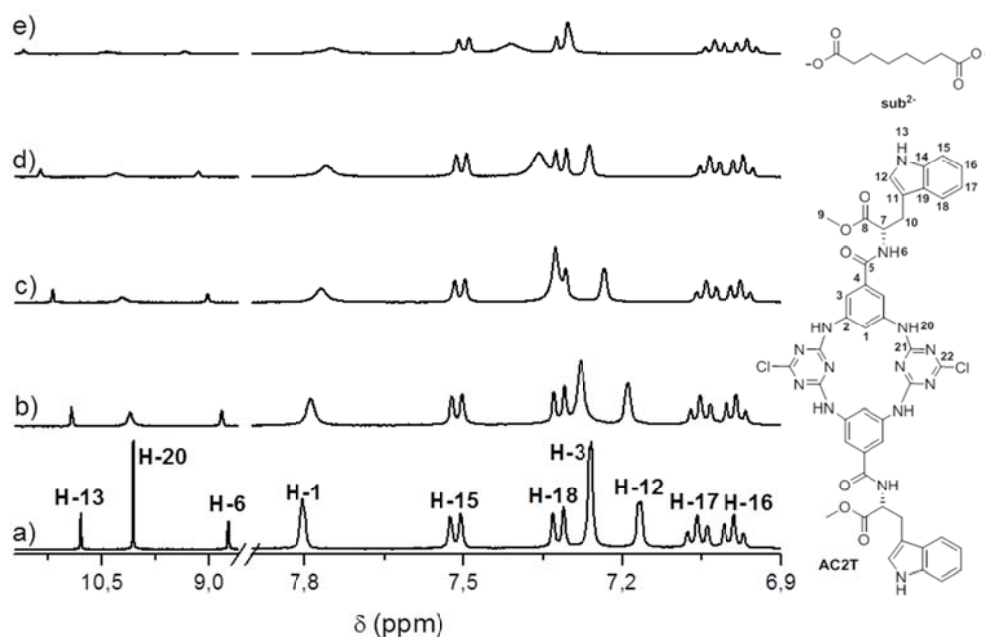


Figura 3.42. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC2T** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião sub^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Em todos os casos observaram-se deslocamentos nos desvios químicos dos protões H-13, H-6, H-20, H-3 e H-12 (Figura 3.43).

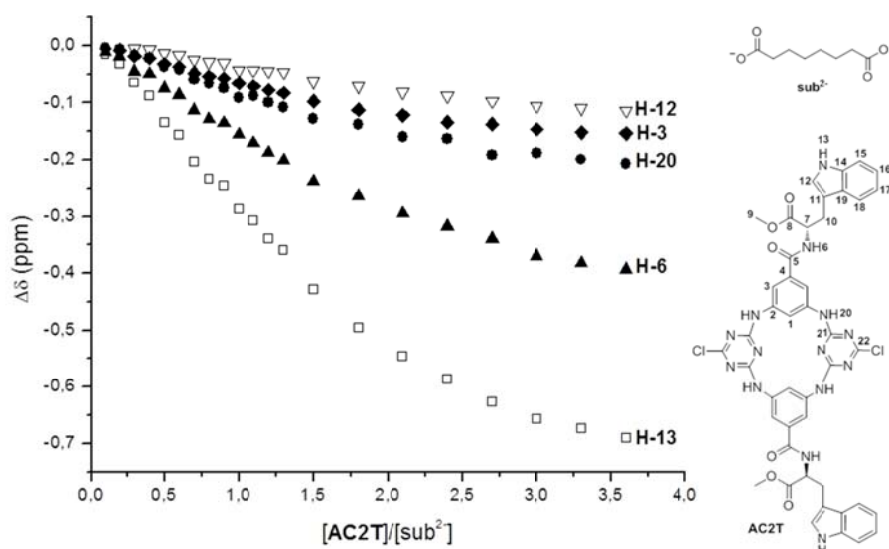


Figura 3.43. Titulação de RMN de ^1H do recetor **AC2T** com o anião sub^{2-} . $\Delta\delta$ dos sinais dos protões do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em DMSO-d_6 , seguindo os protões H-13, H-6, H-20, H-3 e H-12.

Para os três aniões, os sinais que apresentaram maior variação no desvio químico foram os relativos aos prótons das aminas do grupo indole H-13, seguido do sinal dos prótons da amida H-6 e, finalmente, o sinal dos prótons das aminas em ponte H-20. Os sinais dos prótons dos anéis aromáticos H-3 do macrociclo e dos prótons da ligação dupla H-12 do anel apresentaram uma variação no desvio químico muito semelhante entre si e são os que menos variaram. No caso das associações com os aniões com maior cadeia carbonada, ad^{2-} e sub^{2-} , verificou-se que o sinal relativo às aminas em ponte H-20 ia diminuindo sem se deslocar ao longo das titulações acabando por desaparecer. Além disso, no decorrer das titulações, o duplete respeitante aos prótons das amidas H-6 passaram a singuleto largo. Como se tinha observado na titulação do recetor **AC2T** com o anião iph^{2-} , também aqui se verificou que há uma preferência do anião pelos prótons das amidas H-6 e das aminas H-13 do grupo indole para estabelecer ligações de hidrogénio com o anião em detrimento das aminas em ponte H-20, ao contrário do que se verificava para os recetores **AC1A** e **AC2A**. Uma vez que o perfil de associação era semelhante para os três aniões estudados com o recetor **AC2T** fez-se a *Job plot* para o sistema **AC2T**/ sub^{2-} e obteve-se um perfil gráfico que indica que a associação formada obedece a uma estequiometria de 1:1 (Figura 3.44).

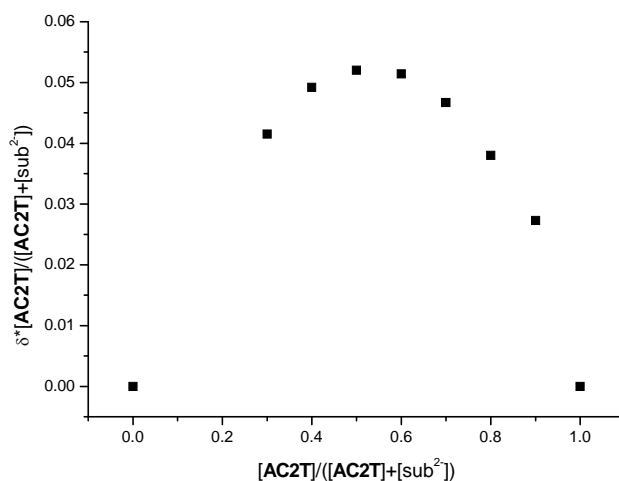


Figura 3.44. *Job plot* em função do recetor para o sistema **AC2T**/ sub^{2-} em soluções de DMSO-d_6 .

Inicialmente, o recetor **Me₄AC2A** foi titulado com a série dos carboxilatos alifáticos (ac^- , oxa^{2-} , mal^{2-} , suc^{2-} e glu^{2-}) em CDCl_3 . Verificou-se que o sinal relativo aos prótons das amidas desaparece próximo da adição de 1 equivalente de anião para todos os casos, como se pode observar para a titulação do recetor **Me₄AC2A** com o anião glu^{2-} (Figura 3.45).

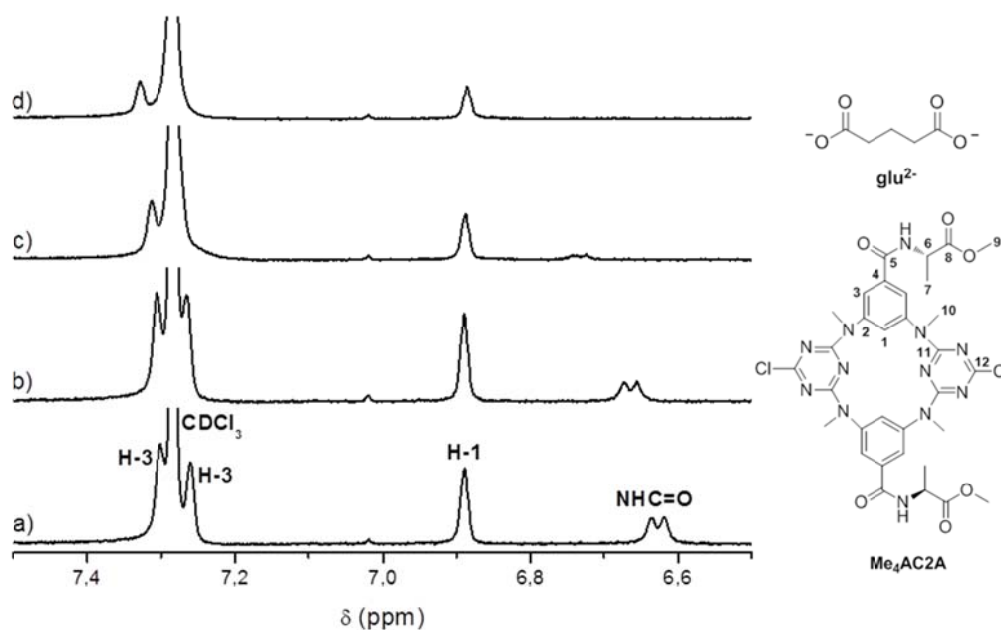


Figura 3.45. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião glu^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,7 e d) 1,4.

Adicionalmente, os prótons aromáticos H-1 e H-3 não apresentam desvios significativos, impedindo a determinação das constantes de associação. Consequentemente, este recetor foi posteriormente titulado com os aniões alifáticos em DMSO-d_6 .

Para os aniões ac^- , suc^{2-} e glu^{2-} apenas se observou alteração no desvio químico dos prótons das amidas do recetor para campo mais baixo (Figuras 3.46 e 3.47).

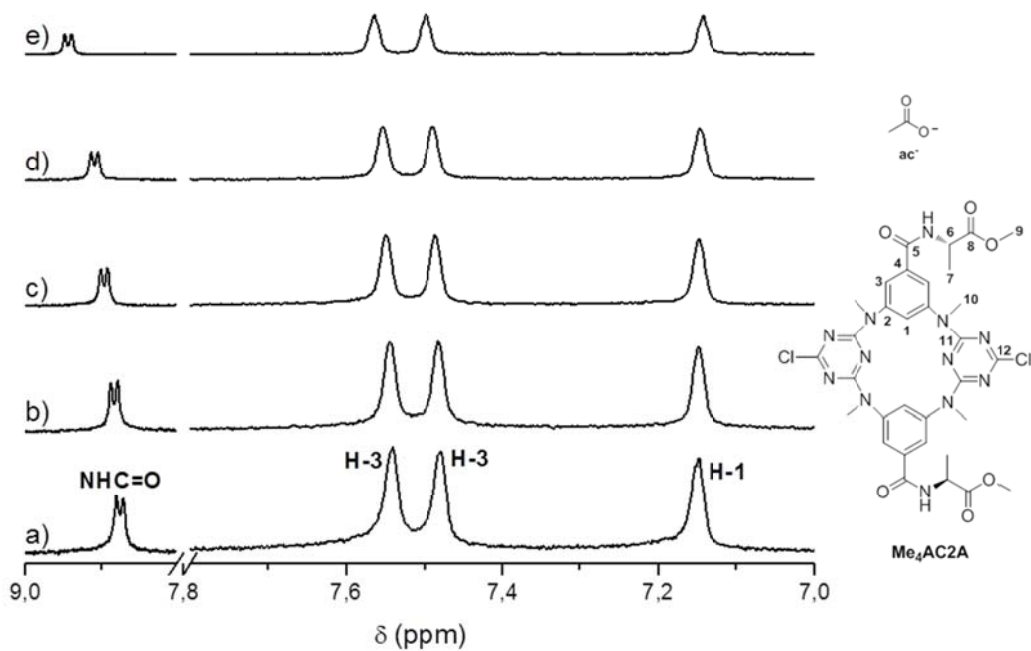


Figura 3.46. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião ac^- adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

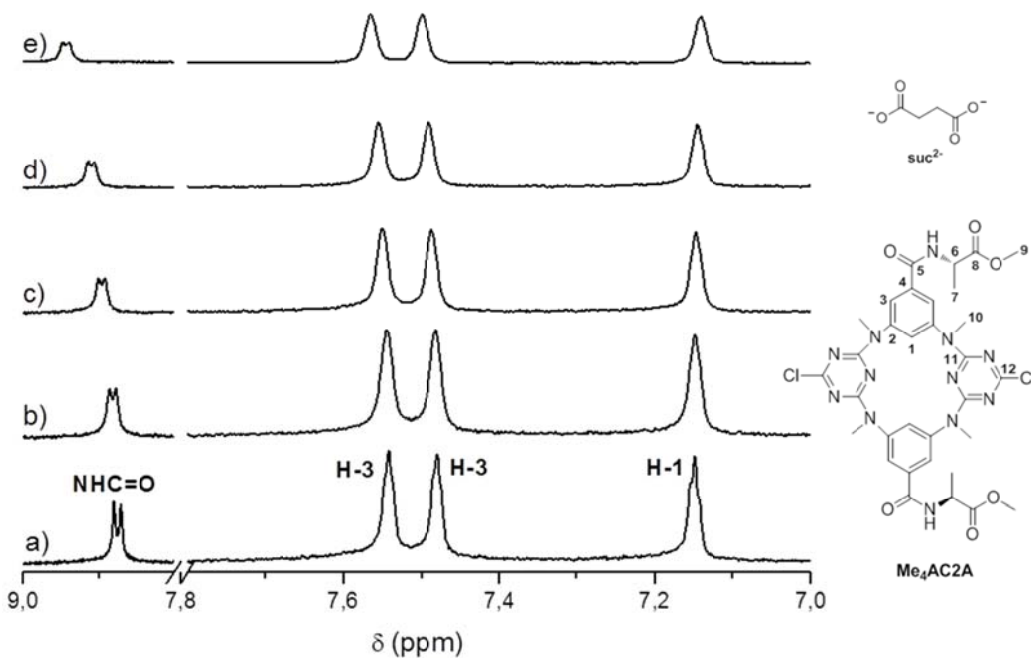


Figura 3.47. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião suc^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

No caso da titulação com o anião mal^{2-} (Figura 3.48) essa variação foi imperceptível e o sinal respetivo passou de duplete a singuleto largo após adição de 1,6 equivalentes de anião.

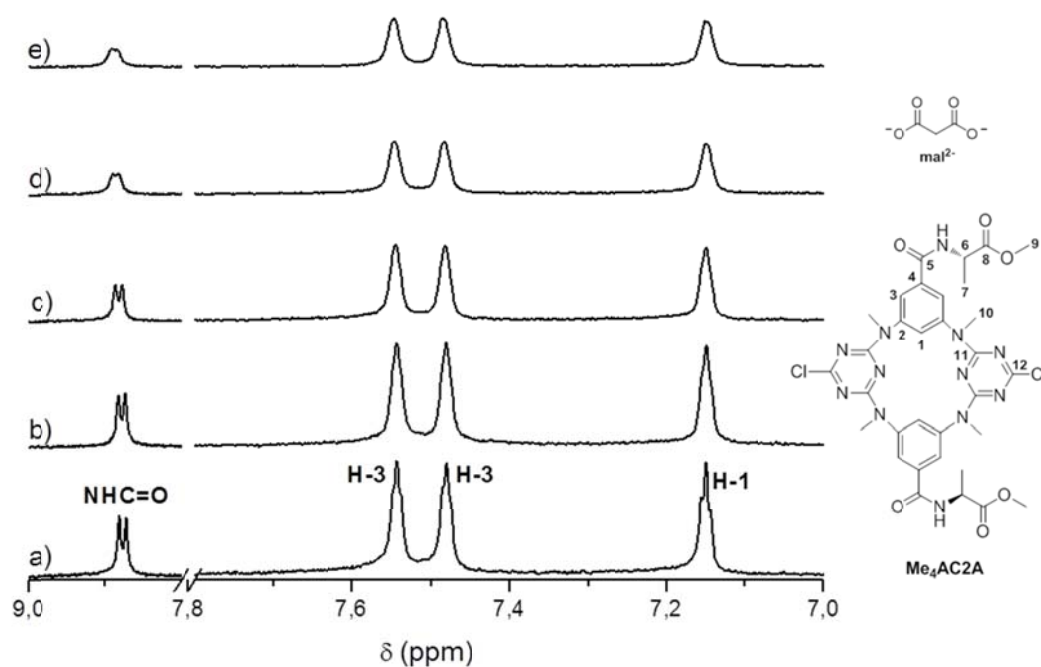


Figura 3.48. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião mal^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6 e d) 1,6.

Nas titulações com os aniões oxa^{2-} e ad^{2-} a variação do sinal dos protões das amidas é acompanhada por um deslocamento menos acentuado do desvio químico dos protões aromáticos H-3 (Figuras 3.49 e 3.50).

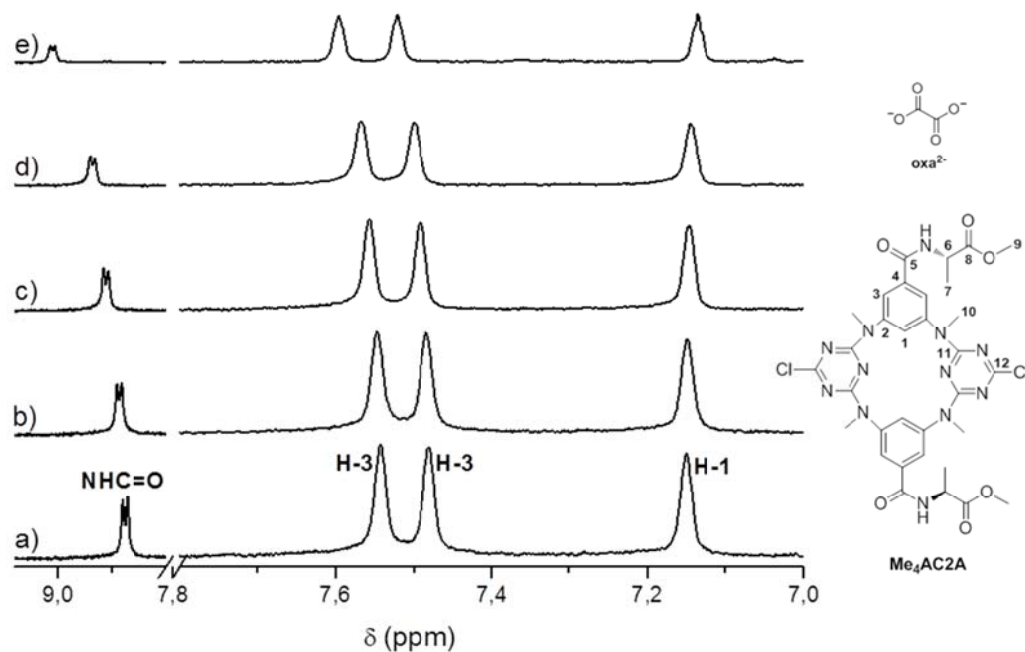


Figura 3.49. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião oxa^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Adicionalmente, para o ad^{2-} os dois singletos de H-3 sofrem um deslocamento no desvio químico enquanto que para o oxa^{2-} apenas se observa deslocamento para um singuleto. Estes resultados parecem indicar que o oxa^{2-} se liga apenas a um grupo amida de L-alanina enquanto que o ad^{2-} parece ligar-se em simultâneo a ambos os grupos amida da L-alanina. Este ponto será retomado posteriormente.

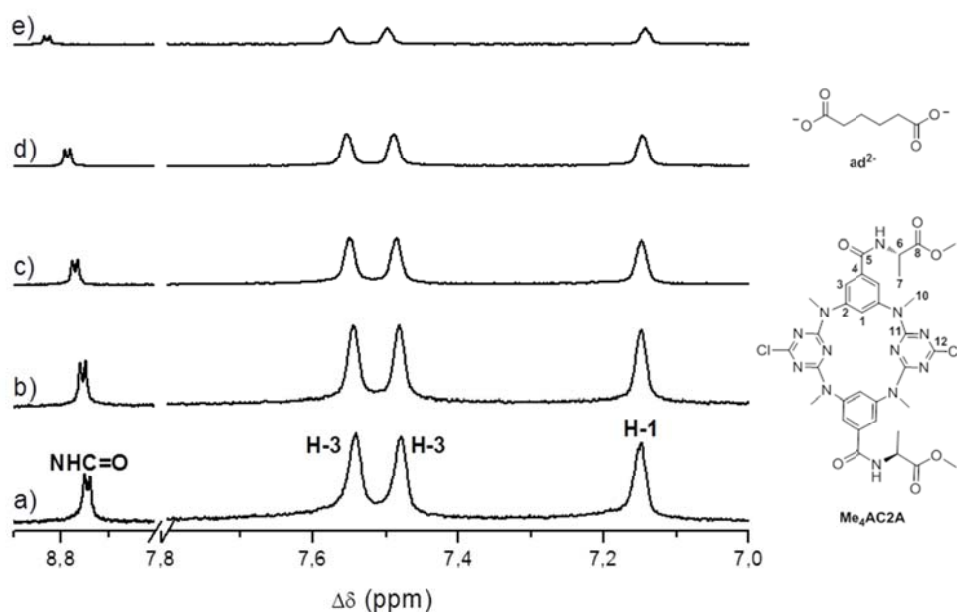


Figura 3.50. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião ad^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Como confirmação do tipo de estequiometria adotada para estes sistemas de associação, recetor **Me₄AC2A** com a série de aniões carboxilatos alifáticos, fez-se uma *Job plot* para a entidade **Me₄AC2A**/ glu^{2-} e verificou-se, mais uma vez, que neste caso ocorre a associação de uma unidade de recetor com outra de anião (Figura 3.51).

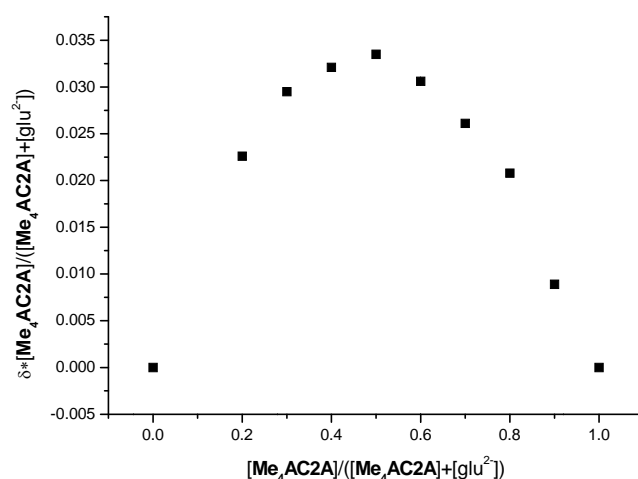


Figura 3.51. *Job plot* em função do recetor para o sistema **Me₄AC2A**/ glu^{2-} em soluções de DMSO-d_6 .

As titulações do recetor **Me₄AC2T** com a série de carboxilatos alifáticos (oxa²⁻, mal²⁻, suc²⁻ e dga²⁻) foram realizadas em CDCl₃ (Figuras 3.52-3.55). A evolução dos desvios químicos nos sinais de RMN de ^1H é comparável para os aniões oxa²⁻, mal²⁻, suc²⁻ e dga²⁻. Observou-se que os sinais dos prótons das aminas H-13 (grupo indole) e das amidas H-6, para além de se deslocarem para campo mais baixo, vão abaulando, acabando por desaparecer no decorrer da titulação. Paralelamente, os desvios químicos dos sinais dos prótons aromáticos H-3, H-12 e H-18 variaram pela ordem decrescente mencionada. Estas variações nos desvios químicos sugerem que a interação destes aniões com o recetor ocorra através de ligações de hidrogénio N-H...O com os prótons da amida e amina do grupo indole.

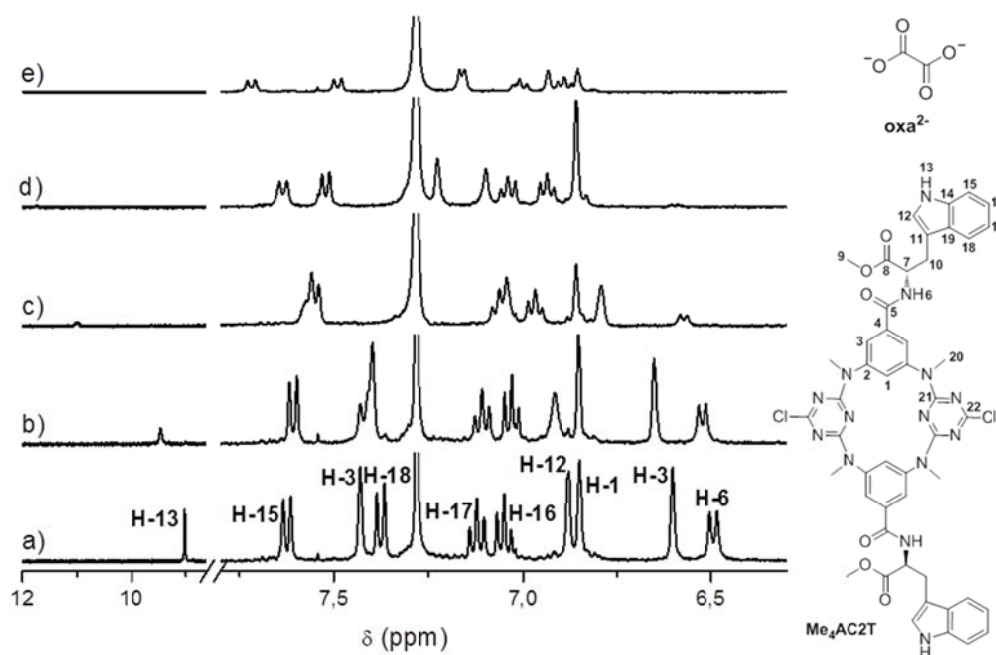


Figura 3.52. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ com diferentes equivalentes de anião oxa²⁻ adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

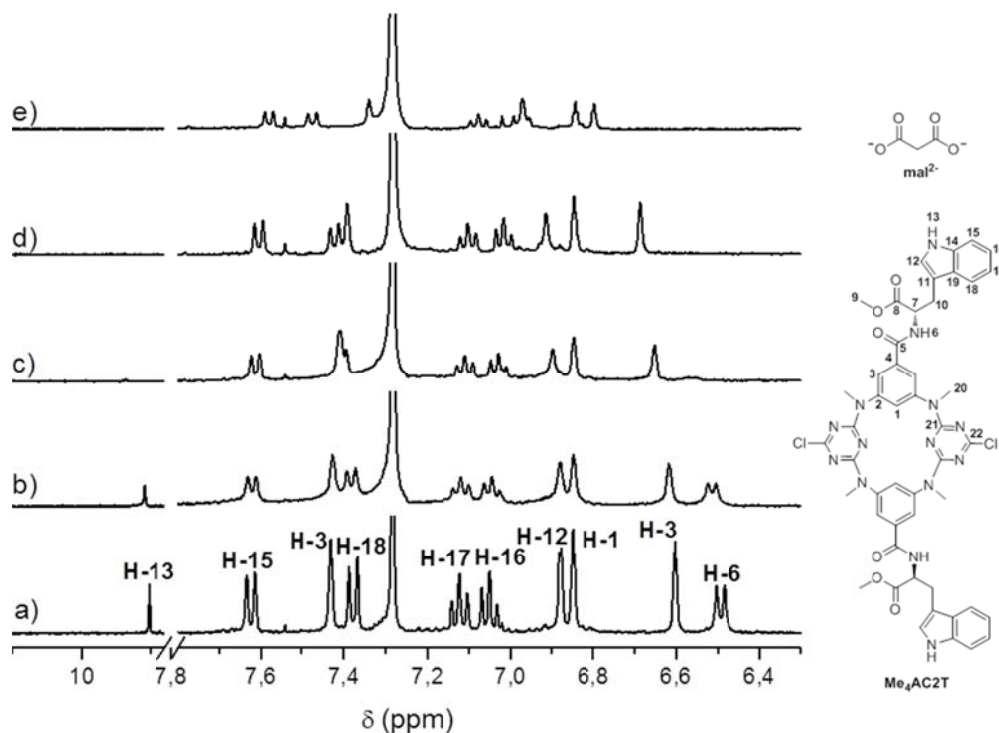


Figura 3.53. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião mal^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

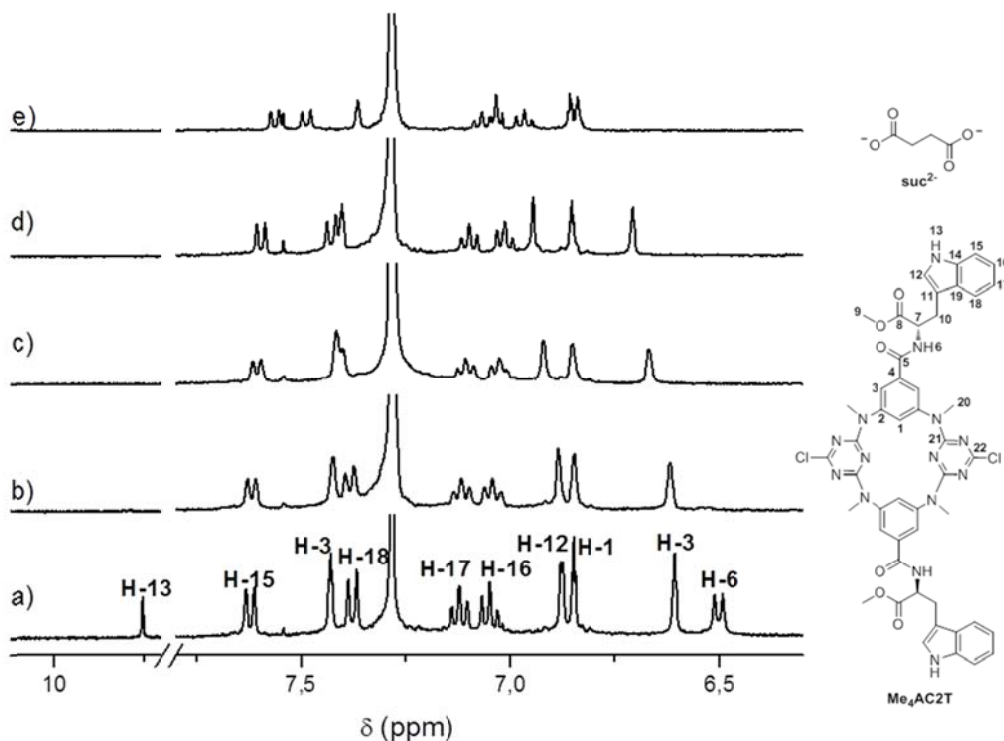


Figura 3.54. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião suc^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

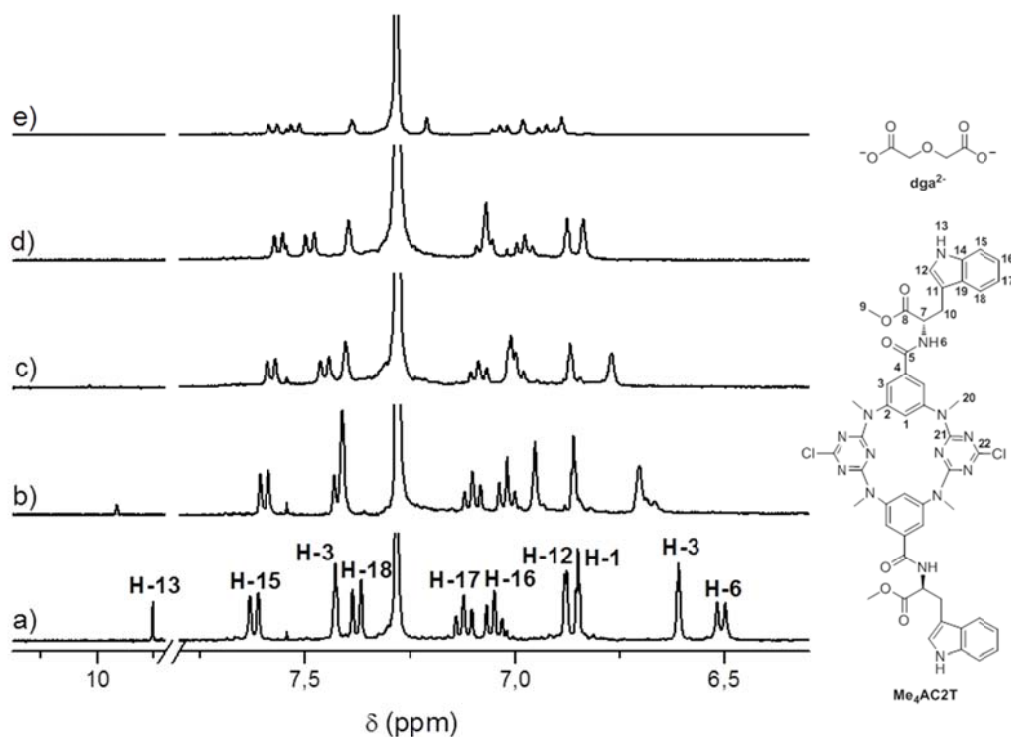


Figura 3.55. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião dga^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

Os espectros de RMN de ^1H relativos à titulação com o anião glu^{2-} mostraram o desaparecimento dos sinais dos prótons das aminas H-13 dos grupos indole e amidas H-6 (Figura 3.56). A variação dos prótons aromáticos da plataforma do macrocilo (H-3) e os prótons dos grupos indole (H-12 e H-18) foi a seguinte: $\text{H-12} > \text{H-3} > \text{H-18}$.

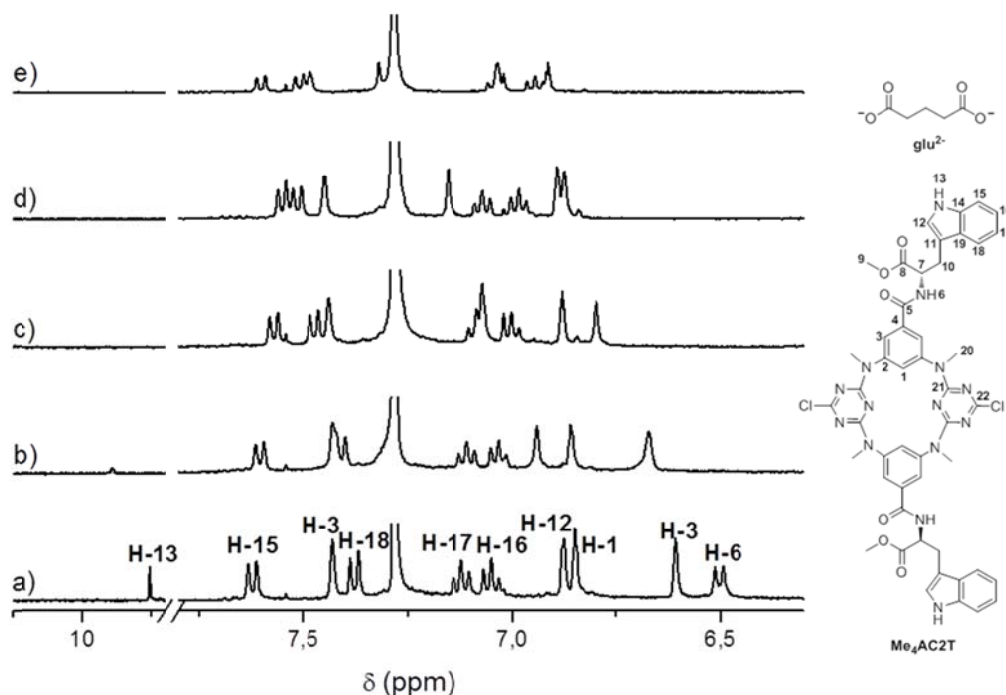


Figura 3.56. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião glu^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

No caso das titulações com o anião sub^{2-} , além destes sinais foi possível seguir também o sinal dos protões H-13, apesar deste sinal ir abaulando ao longo da titulação (Figura 3.57). O sinal dos protões das amidas H-6 desapareceu aquando da adição dos primeiros equivalentes de anião. A sequência da variação dos sinais dos protões do recetor foi a seguinte: H-13>H-3>H-12>H-18.

Estes resultados parecem indicar o reconhecimento destes aniões por ambos os grupos indole do macrociclo.

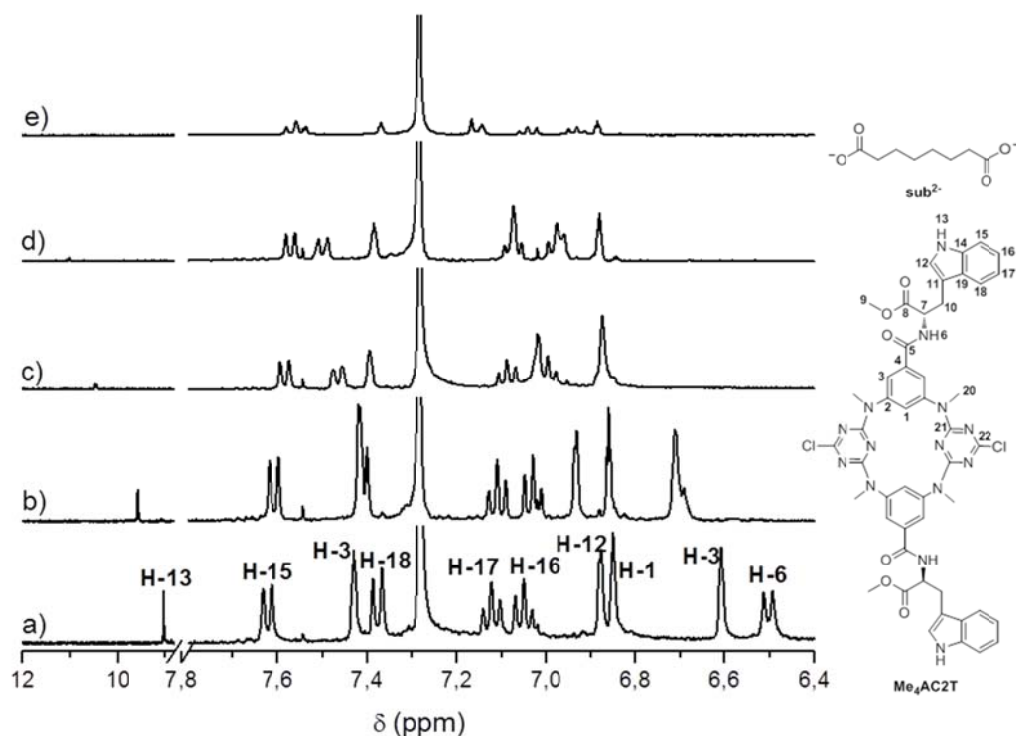


Figura 3.57. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião sub^{2-} adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

No caso específico do anião ac^- não se observou o desaparecimento do sinal relativo aos grupos amida de **Me₄AC2T**. A ordem de variação dos sinais dos prótons do recetor apresentou a sequência $\text{H-13} > \text{H-6} > \text{H-3} > \text{H-12}$, em que o próton H-18 praticamente não desviou (Figura 3.58). Este resultado sugere que o reconhecimento deste pequeno anião ocorre preferencialmente através da amina do grupo indole (H-13).

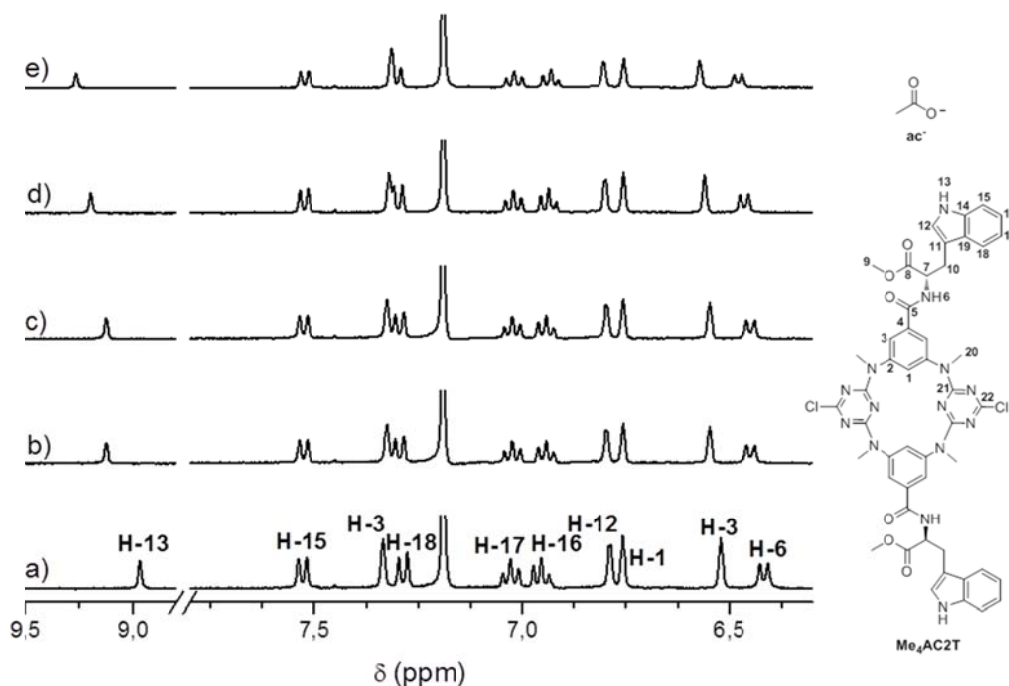


Figura 3.58. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião ac^- adicionados: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

Verificou-se através da *Job plot* efetuada para a entidade **Me₄AC2T**/ oxa^{2-} em CDCl_3 (Figura 3.59) que a estequiometria adotada para este sistema é de 1:1 em relação ao recetor/substrato, confirmando o modelo obtido com o programa HypNMR.

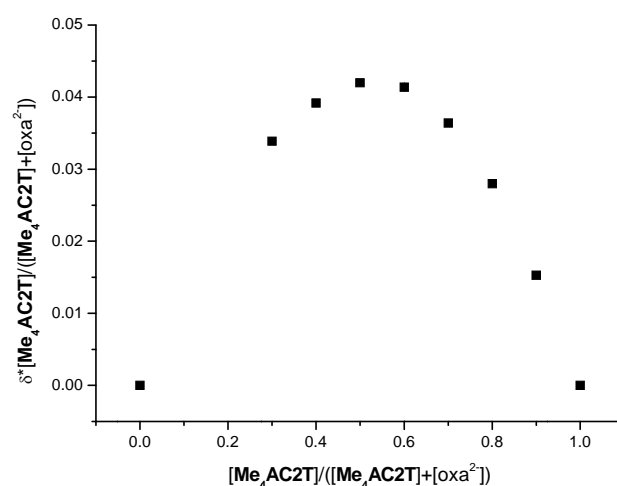


Figura 3.59. *Job plot* em função do recetor para o sistema **Me₄AC2T**/ oxa^{2-} em soluções de CDCl_3 .

Para os recetores com as aminas em ponte metiladas **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T** foi possível calcular os valores de K para a série de aniões carboxilatos alifáticos enquanto para os recetores **AC1A** e **AC2T** apenas se calcularam os valores de K para as entidades em que não ocorria o processo de desprotonação do recetor. Os valores das constantes de associação são apresentados na Tabela 3.5.

Tabela 3.5. Constantes de associação, K^a (M^{-1}), dos recetores **AC1A**, **Me₄AC2A**, **AC2T** e **Me₄AC2T** com os aniões dos carboxilatos alifáticos em DMSO- d_6 e CDCl_3 .

Recetor	AC1A	Me ₄ AC2A	AC2T	Me ₄ AC2T
Solvente	DMSO- d_6	DMSO- d_6	DMSO- d_6	CDCl_3
ac⁻	295 (1)	102 (1)	135 (1)	16 (1)
oxa²⁻	n.c.	47 (1)	n.c.	776 (1)
mal²⁻	n.c.	<10	n.c.	37 (1)
suc²⁻	n.c.	91 (1)	n.c.	45 (1)
glu²⁻	n.c.	389 (1)	n.c.	295 (1)
ad²⁻	354 (1)	112 (1)	58 (1)	n.d.*
sub²⁻	n.d.	n.d.	204 (1)	372 (1)
dga²⁻	n.d.	n.d.	n.d.	214 (1)

^aOs erros dos valores de K são desvios padrão obtidos a partir do programa HypNMR [30] através do ajuste dos pontos experimentais derivados de dois a cinco dos sinais de RMN medidos. T= 298 K; solvente: DMSO- d_6 ou CDCl_3 . n.c.= não calculado uma vez que ocorre o fenómeno de desprotonação do recetor; n.d.= não determinado; *anião parcialmente insolúvel no solvente deuterado.

A análise dos espectros de RMN de ^1H das várias entidades formadas conjugada com os valores de K obtidos permitiu tirar algumas conclusões sobre o modo de associação dos vários aniões alifáticos com os recetores. A diferença de valores de K entre os recetores **AC1A** e **Me₄AC2A** para os aniões **ac⁻** e **ad²⁻** mostra a importância dos grupos amina em ponte do recetor no reconhecimento destes aniões, uma vez que os valores de K são aproximadamente o triplo para o recetor **AC1A**. Estes grupos amina estão também presentes no reconhecimento do anião **ac⁻** pelo recetor **AC2T**, como é sugerido pelas constantes de associação do anião com **AC2T** e **Me₄AC2T** de 135 e 16 M^{-1} , respetivamente. Embora comparando valores de K em solventes diferentes para os

recetores **AC2T** e **Me₄AC2T**, as conclusões anteriormente delineadas continuam a ser válidas. Para o anião ac^- e o recetor **AC2T**, sendo titulado num solvente mais competitivo como o DMSO-d_6 , obteve-se um valor de K superior, 135 M^{-1} , em comparação com o obtido para o recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 , 16 M^{-1} . Este facto demonstra a importância das aminas em ponte no reconhecimento de monocarboxilatos como ac^- , não obstante a eventual solvatação destes grupos de ligação por moléculas de DMSO. Em contraste, no reconhecimento do anião sub^{2-} a presença dos protões das aminas em ponte não interfere no reconhecimento deste anião, sendo este assegurado através de ligações de hidrogénio com os grupos amida e aminas do grupo indole. Deste modo, os valores das constantes de associação, K , podem ser explicados apenas a partir do ajuste entre o tamanho deste anião e a separação entre as unidades de L-triptofano de **Me₄AC2T** ou de **AC2T** originando constantes de associação de 372 e 204 M^{-1} , respetivamente. Observa-se uma afinidade do recetor **Me₄AC2A** para o anião glu^{2-} em relação aos restantes aniões alifáticos. Esta cooperação será efetuada entre os grupos carboxilatos do anião e os grupos amida de ambos os braços da L-alanina do recetor, mostrando que o glu^{2-} possui o tamanho correspondente à separação entre as unidades de L-alanina do **Me₄AC2A**. As constantes de associação do recetor **Me₄AC2T** com os aniões glu^{2-} ($K = 295 \text{ M}^{-1}$) e o dga^{2-} ($K = 214 \text{ M}^{-1}$) são comparáveis mostrando que a substituição de um átomo de carbono por oxigénio entre os grupos carboxilato não interfere na associação com o recetor. Estes aniões interatuam com **Me₄AC2T** do mesmo modo que o anião sub^{2-} . A constante de associação do oxa^{2-} com **Me₄AC2T** (778 M^{-1}) mostra que este recetor tem afinidade para este anião e que um mecanismo diferente pode estar envolvido no seu reconhecimento. A afinidade de **Me₄AC2T** para este anião pode derivar de um ajuste perfeito entre a geometria de ligação definida pelas posições dos protões dos grupos amida e amina do grupo indole do L-triptofano e a geometria dos dois grupos carboxilato do anião. Obviamente que nesta comparação estrutural não estão contabilizados efeitos entrópicos e entálpicos.

3.4 Estudos de associação de RMN de ^1H entre os recetores $\text{Me}_4\text{AC2A}$ e $\text{Me}_4\text{AC2T}$ e aniões carboxilatos isoméricos

Com objetivo futuro de utilizar estes recetores na resolução enantiosselectiva de fármacos racémicos e subsequente imobilização em suportes de sílica gel (produção de colunas de HPLC quirais) investigou-se o reconhecimento molecular dos sais de tetrabutilamónio dos aminoácidos (*R*) e (*S*)-*N*-Boc-triptofano e (*R*) e (*S*)-*N*-Boc-alanina, do isómero ativo do ibuprofen® (ácido (*S*)-2-(4-isobutilfenil)propiónico), do (*R*) e (*S*)-ácido fenilpropanóico e do (*R*) e (*S*)-ácido tartárico. Estudaram-se também as afinidades destes recetores para com os sais de tetrabutilamónio dos isómeros geométricos ácido fumárico e ácido maléico.

a) Associação com carboxilatos isoméricos

Nas titulações de $\text{Me}_4\text{AC2A}$ com os enantiómeros (*R*) e (*S*)-fenilpropanoato [(*R*) e (*S*)-fenilprop⁻] em DMSO-d_6 , como se pode observar nas Figuras 3.60 e 3.61, apenas o sinal dos prótons das amidas do recetor varia ligeiramente na presença de cada um dos enantiómeros originando constantes de associação de 16 e 12 M^{-1} para (*R*) e (*S*)-fenilprop⁻, respetivamente.

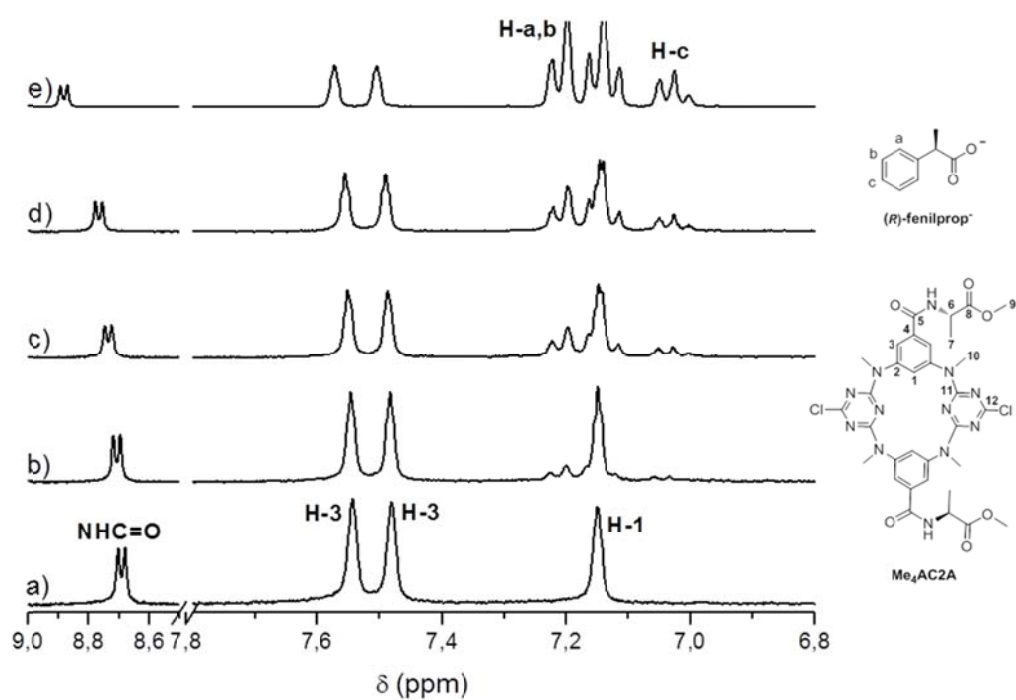


Figura 3.60. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião (*R*)-fenilprop⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

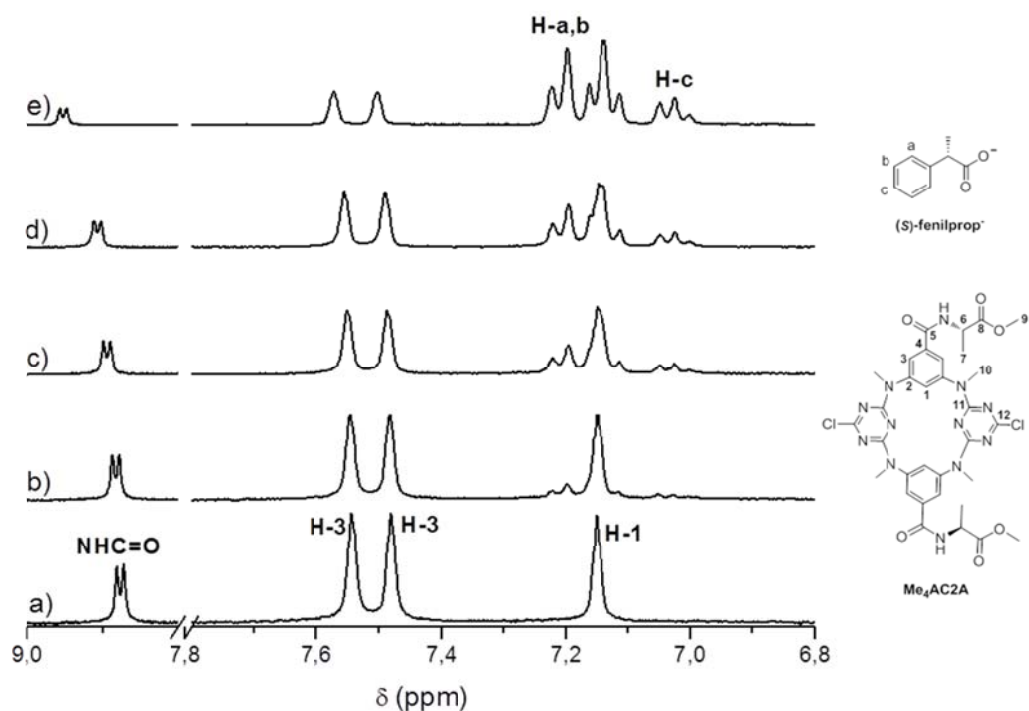


Figura 3.61. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião (*S*)-fenilprop⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Os valores destas constantes mostram que **Me₄AC2A** não é capaz de reconhecer enantiosseletivamente estes isómeros. Quando o anião é o (*S*)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoato [(*S*)-ibup⁻] (Figura 3.62) a constante de associação aumenta ligeiramente para 22 M^{-1} , mostrando que as ligações de hidrogénio entre os grupos amida H-6 do recetor e os átomos de oxigénio do grupo carboxilato destes aniões quirais são ligações fracas.

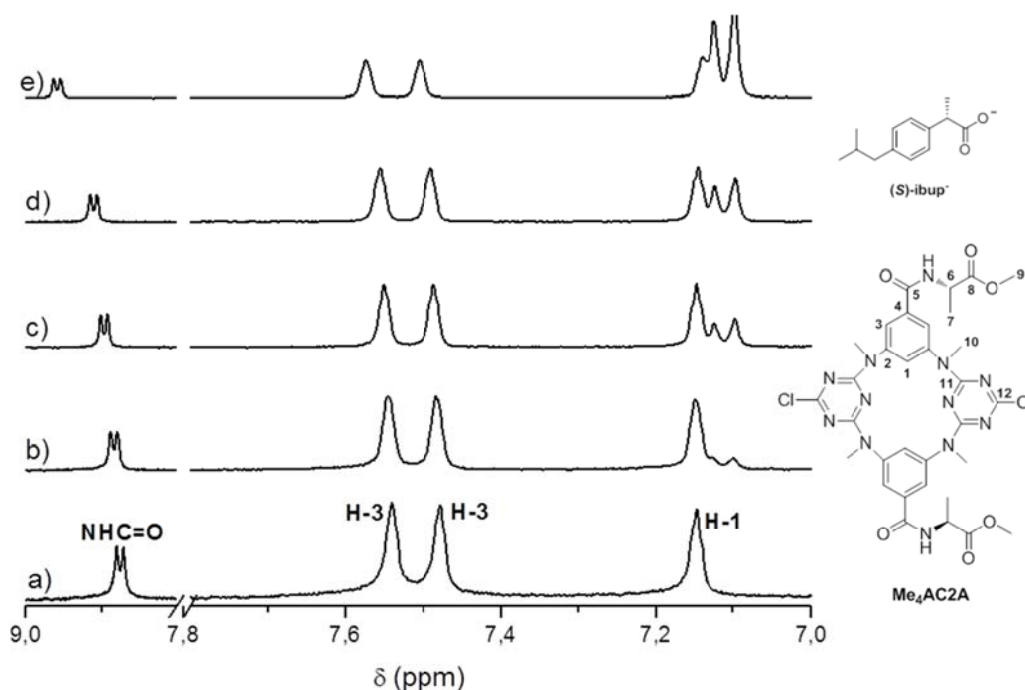


Figura 3.62. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião (*S*)-ibup⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Nas titulações de **Me₄AC2T** com os isómeros (*R,R*) e (*S,S*)-tartarato [(*R,R*) e (*S,S*)-tart²⁻] (Figuras 3.63 e 3.64), os protões do recetor H-3, H-6, H-12, H-13 e H-18 apresentam variações semelhantes nos desvios químicos com cada um dos enantiómeros. Os protões H-13 do grupo indole são os que sentem mais fortemente a influência da associação do recetor com os aniões (*S,S*)-tart²⁻ ou (*R,R*)-tart²⁻ seguindo-se, com muito menor variação, os protões H-3>H-6>H-12>H-18 para a associação com o (*S,S*)-tart²⁻, e H-3>H-18≈H-12>H-6 para a associação com o (*R,R*)-tart²⁻.

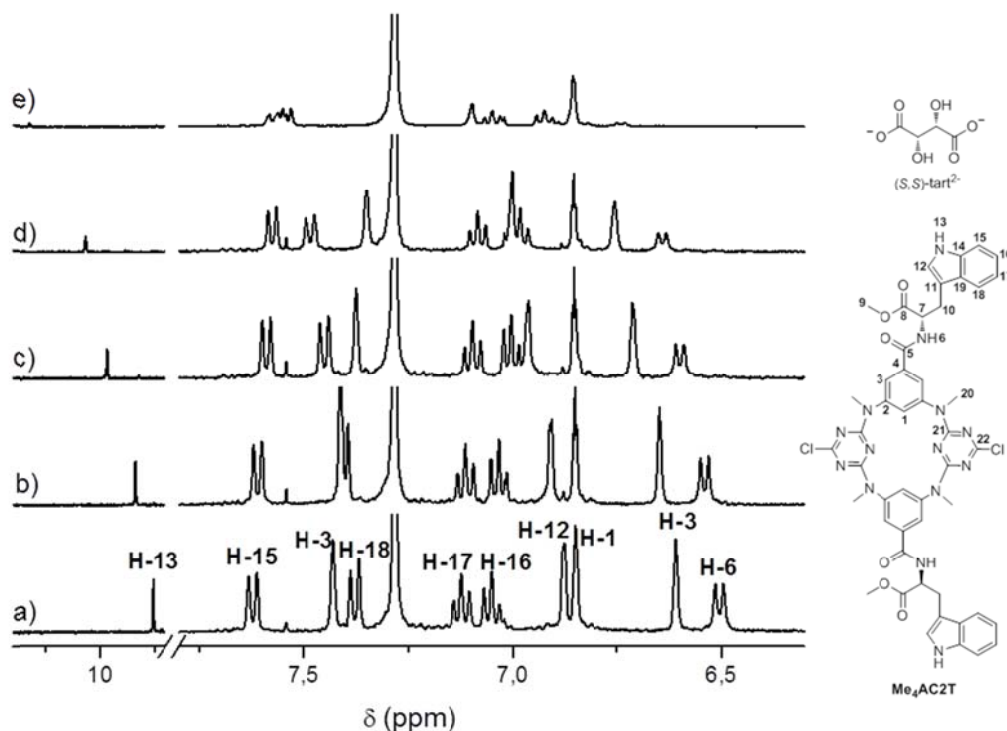


Figura 3.63. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião $(S,S)\text{-tart}^{2-}$: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

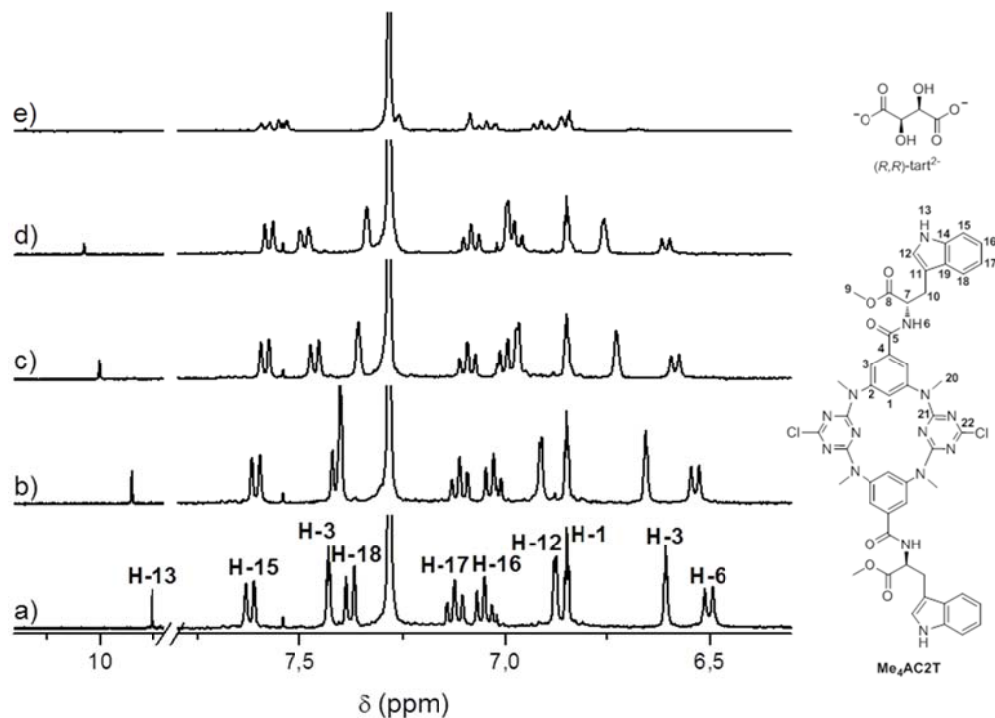


Figura 3.64. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião $(R,R)\text{-tart}^{2-}$: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

Os aniões (*R,R*) e (*S,S*)-tart²⁻ com constantes de associação de 141 e 186 M⁻¹, respetivamente, têm afinidades comparáveis para o recetor **Me₄AC2T**. Quando estas constantes são comparadas com a obtida para o anião suc²⁻ (45 M⁻¹) com o mesmo número de átomos de carbono entre os grupos carboxilato, 45 M⁻¹, é evidente que os dois grupos hidroxilo dos isómeros (*R,R*) e (*S,S*)-tart²⁻ estão também envolvidos no reconhecimento por **Me₄AC2T**.

b) Associação com carboxilatos de aminoácidos

Começou-se por titular os recetores **AC1A** e **AC2A** em DMSO-d₆ com os aminoácidos (*R*) e (*S*)-2-amino-3-fenilpropanoato [(*R*) e (*S*)-fenilala⁻] e o recetor **Me₄AC2A** com os aminoácidos (*R*) e (*S*)-2-amino-3-fenilpropanoato [(*R*) e (*S*)-fenilala⁻] e (*R*) e (*S*)-glutamato com o grupo amina na forma livre e sob a forma de sais de tetrabutylamónio (Figuras 3.65-3.68).

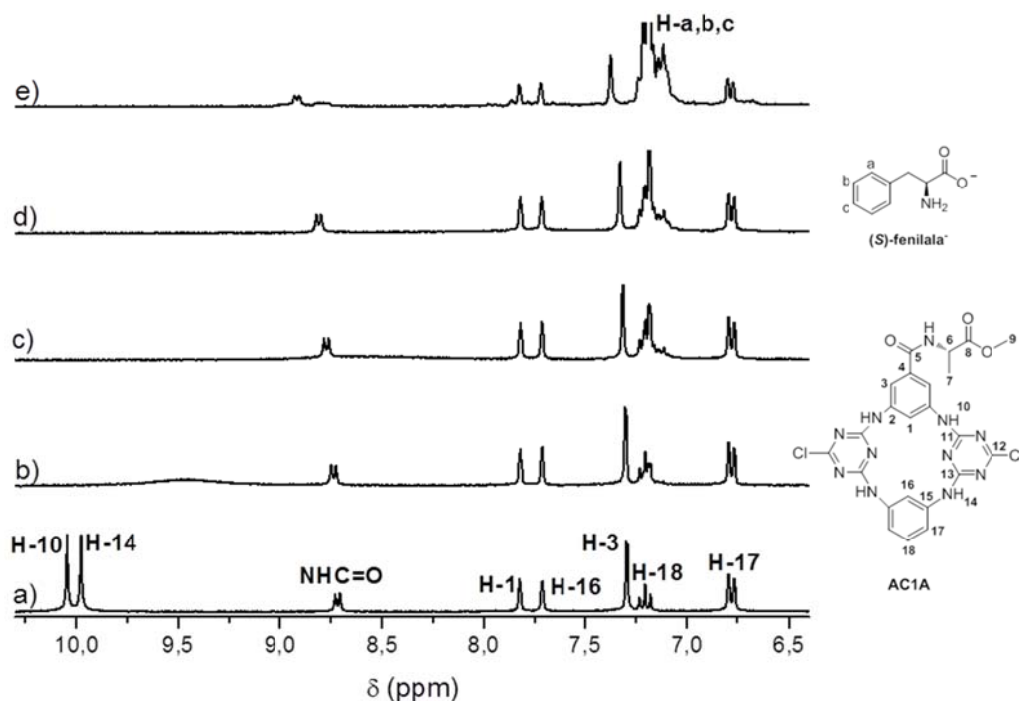


Figura 3.65. Espectros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d₆ com diferentes equivalentes de anião (*S*)-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

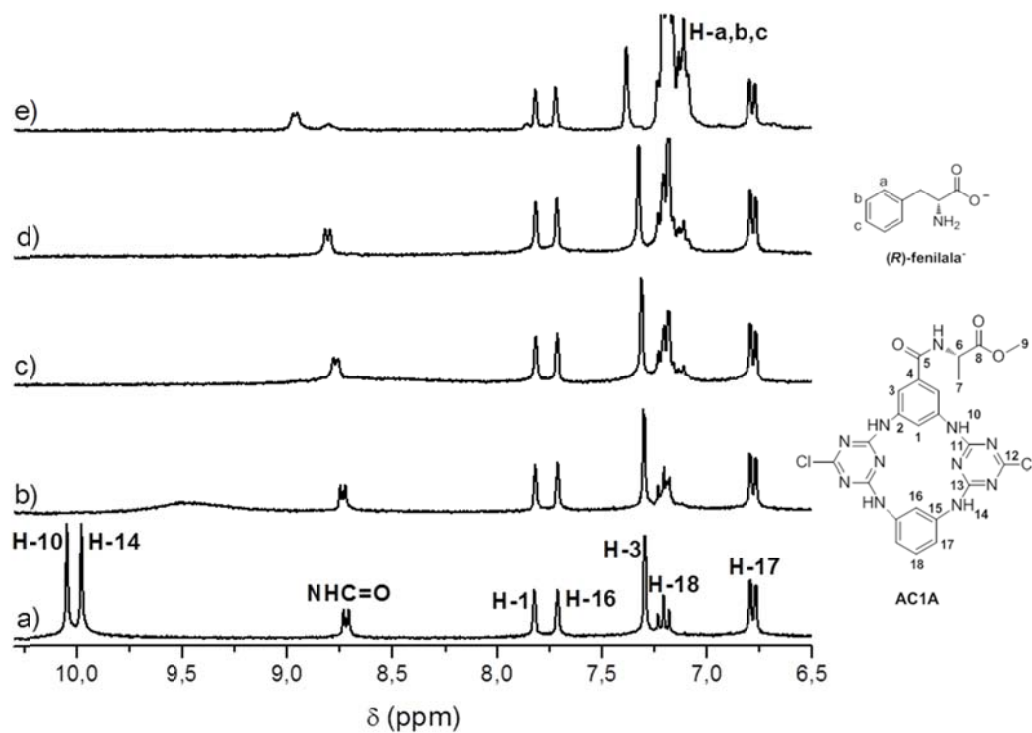


Figura 3.66. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC1A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião $(R)\text{-fenilalate}^-$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

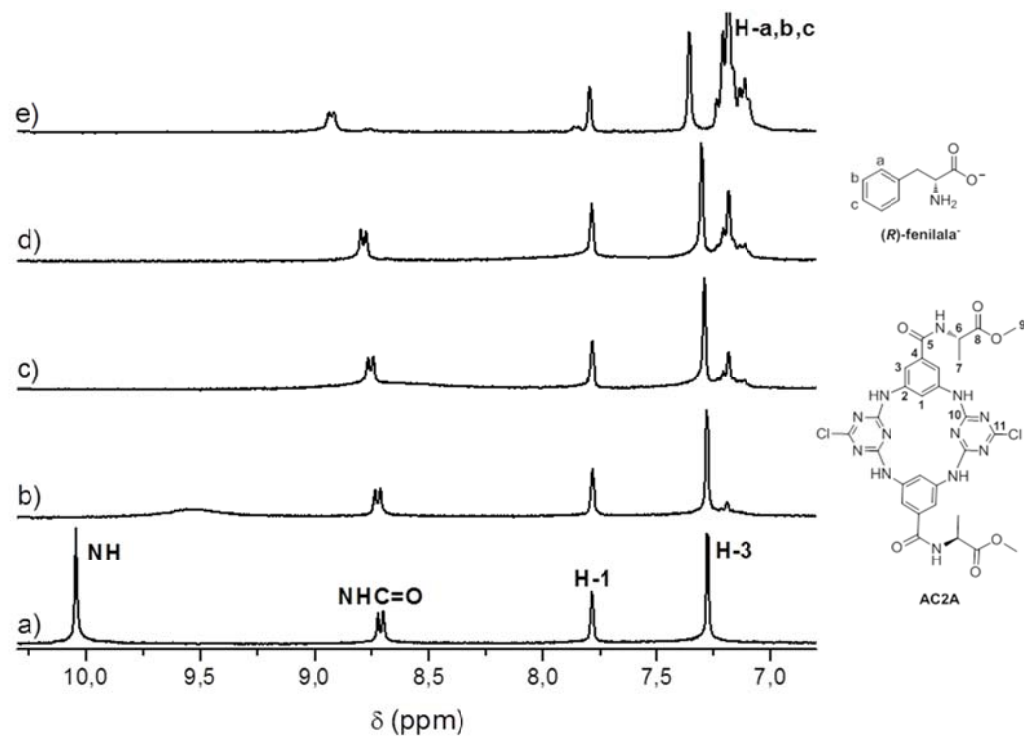


Figura 3.67. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião $(R)\text{-fenilalate}^-$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

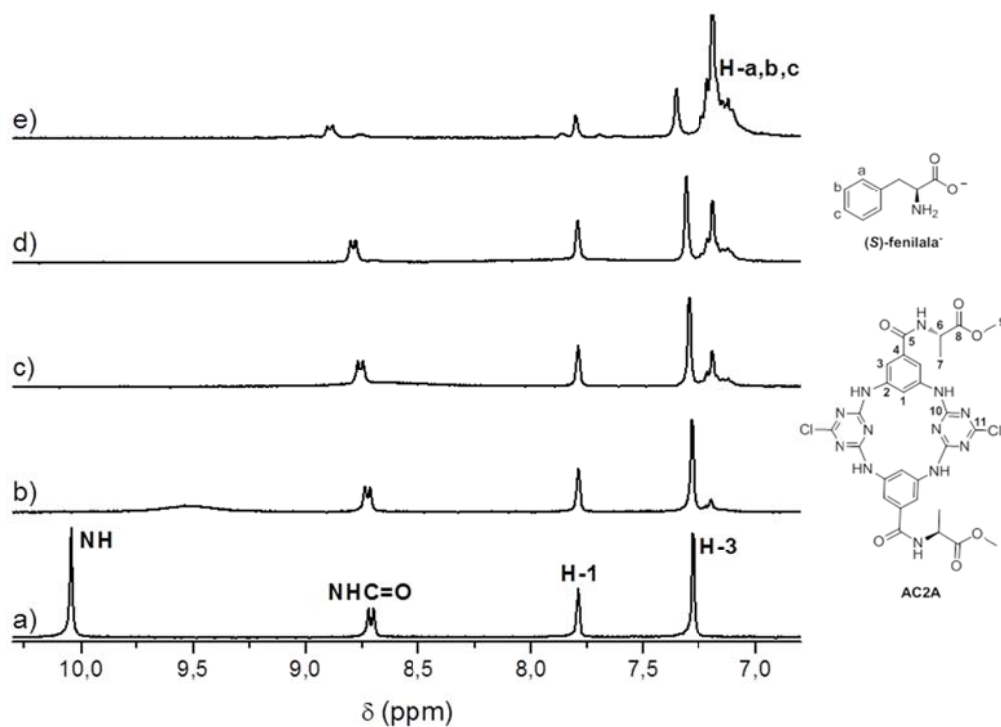


Figura 3.68. Espetros de RMN de ^1H do recetor **AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião $(S)\text{-fenilalaa}^-$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Nas Figuras 3.69 e 3.70 encontra-se representada a titulação por RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** com o anião (R) e (S) -glutamato e nas Figuras 3.71 e 3.72 com os aniões (R) e (S) -fenilalaa $^-$.

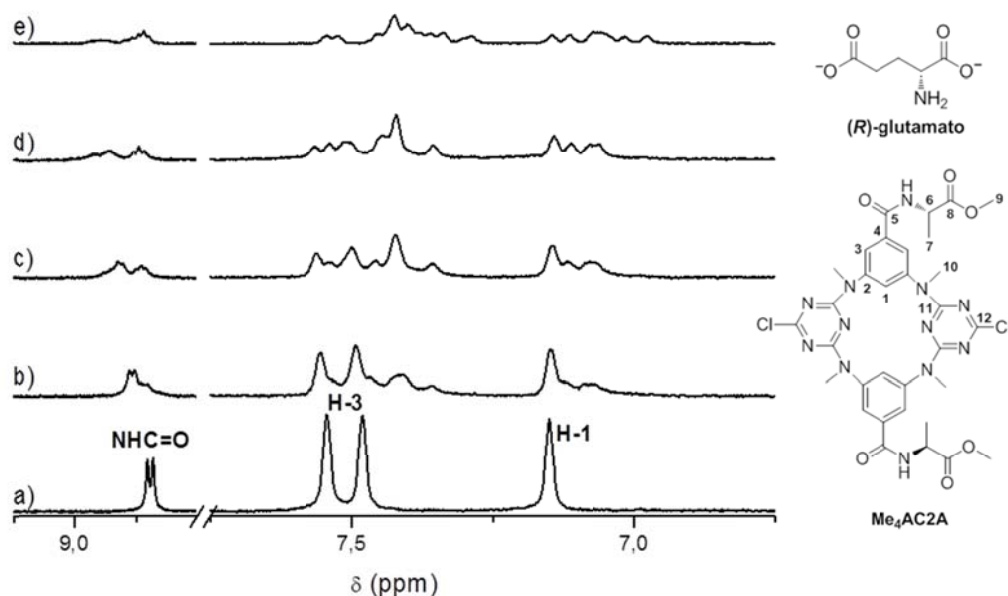


Figura 3.69. Espectros de RMN de ^1H do recetor $\text{Me}_4\text{AC2A}$ em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião (R) -glutamato adicionados: a) 0; b) 0,9; c) 1,6; d) 2,2 e e) 3,8.

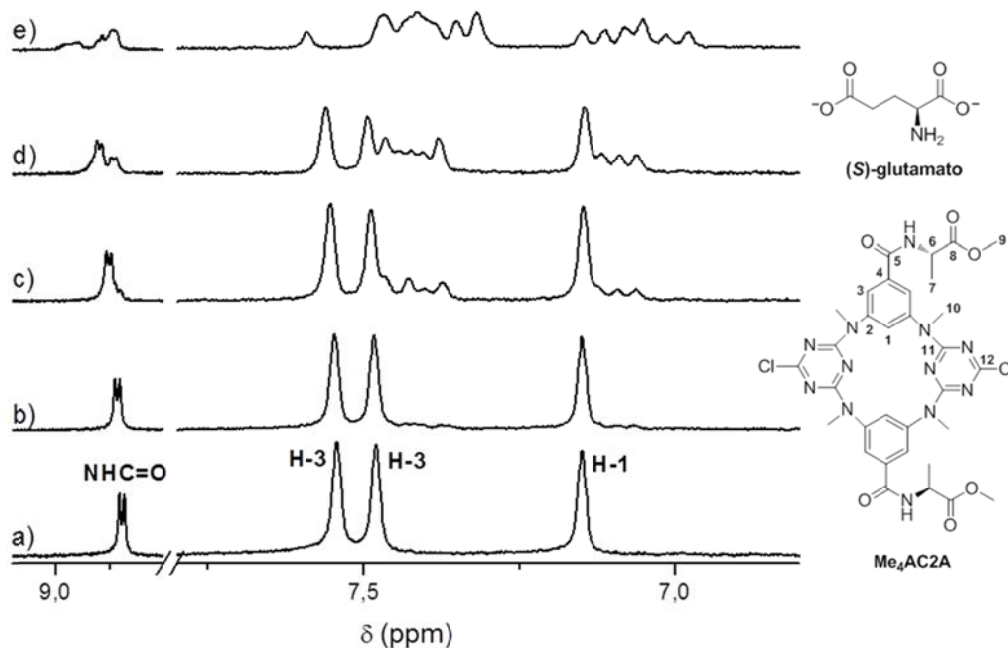


Figura 3.70. Espectros de RMN de ^1H do recetor $\text{Me}_4\text{AC2A}$ em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião (S) -glutamato adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

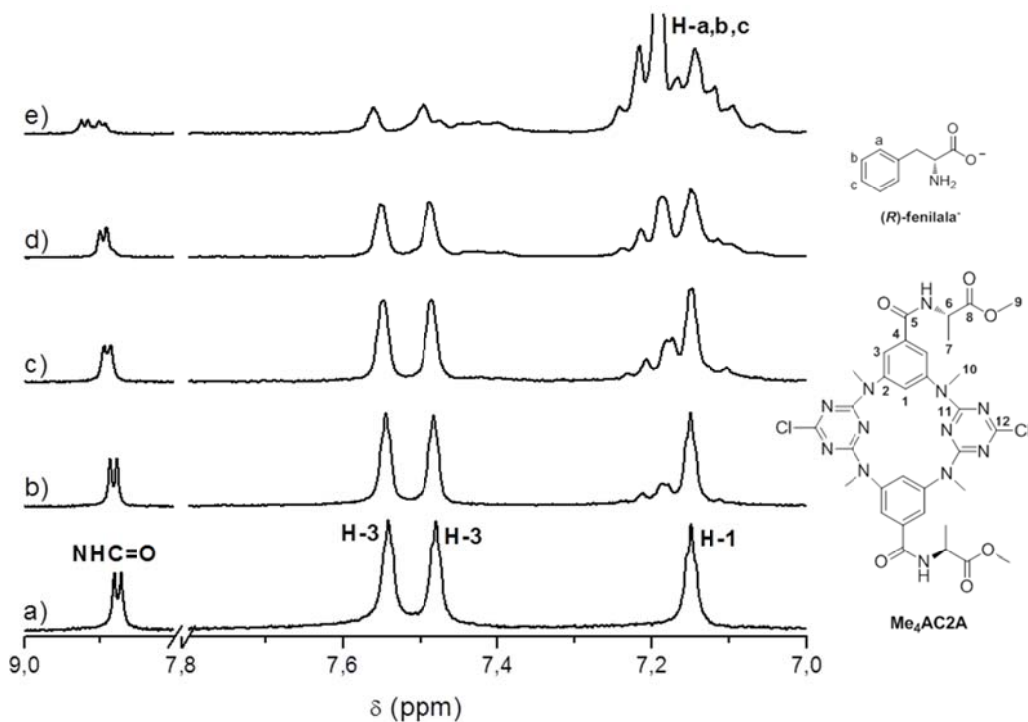


Figura 3.71. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião *(R)*-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

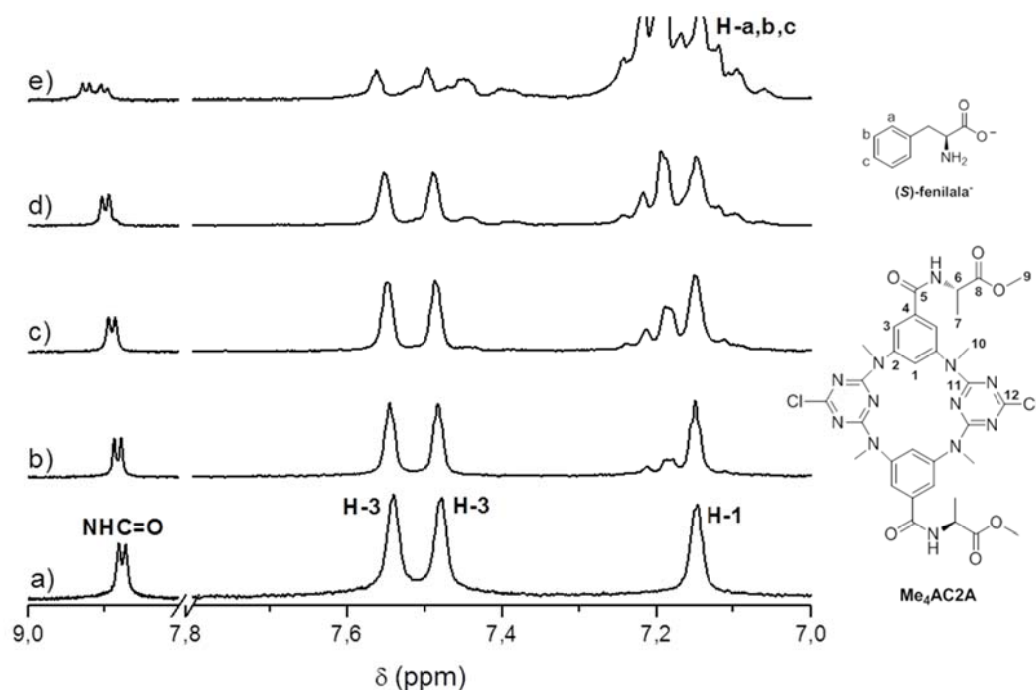


Figura 3.72. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO-d_6 com diferentes equivalentes de anião *(S)*-fenilala⁻ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Nestes estudos preliminares observou-se que para todas as entidades formadas, a cinética de associação era muito lenta, uma vez que os sinais dos recetores **AC2A** e **Me₄AC2A** relativos aos prótons da amida, H-3 e H-1 desdobravam ao longo da titulação. Os sinais dos prótons das aminas em ponte (H-10 e H-14) de **AC2A** desviam para campo mais alto desaparecendo após a adição de 0,1 equivalentes dos aniões, mostrando que estes grupos N-H são desprotonados pelos aminoácidos. Em contraste, o desdobramento dos sinais dos prótons da amida, H-1 e H-3, no espectro de RMN de ^1H apenas é visível a partir da adição de, aproximadamente, 2 equivalentes de anião de aminoácido para **AC2A**. Para recetor **Me₄AC2A** os prótons aromáticos H-1 e H-3 deslocam-se a partir da adição de 1 equivalente de anião. Os espectros destas soluções foram repetidos passadas 12 h, tendo mostrado que os sinais destes prótons em cada um dos recetores já não apresentavam desdobramento. Estes resultados sugerem que a formação das associações com os aminoácidos livres tem uma cinética lenta, não sendo portanto possível calcular corretamente os valores de K correspondentes.

Consequentemente, para tornar possível o cálculo das constantes de associação entre **Me₄AC2A** e os (*R*) e (*S*)-aminoácidos usaram-se os sais de tetrabutylamónio destes compostos com os grupos amina protegidos com Boc. A desprotonação dos grupos N-H em ponte de **AC2A** impediu a realização de estudos de associação posteriores deste recetor com aminoácidos.

A titulação de **Me₄AC2A** com os derivados (*R*) e (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonil-amino)propanoato [(*R*) e (*S*)-*N*-Boc-ala⁻] em DMSO- d_6 (ver Figuras 3.73 e 3.74) mostrou que este recetor interatua marginalmente com ambos os enantiómeros originando constantes inferiores a 10 M^{-1} (ver Tabela 3.5).

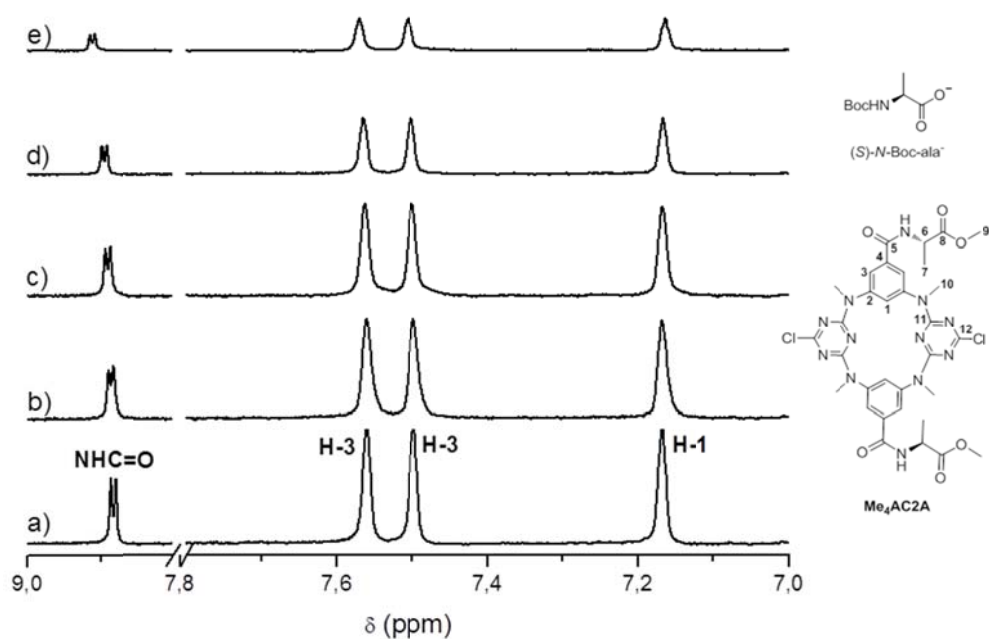


Figura 3.73. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião $(S)\text{-N-Boc-ala}^-$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

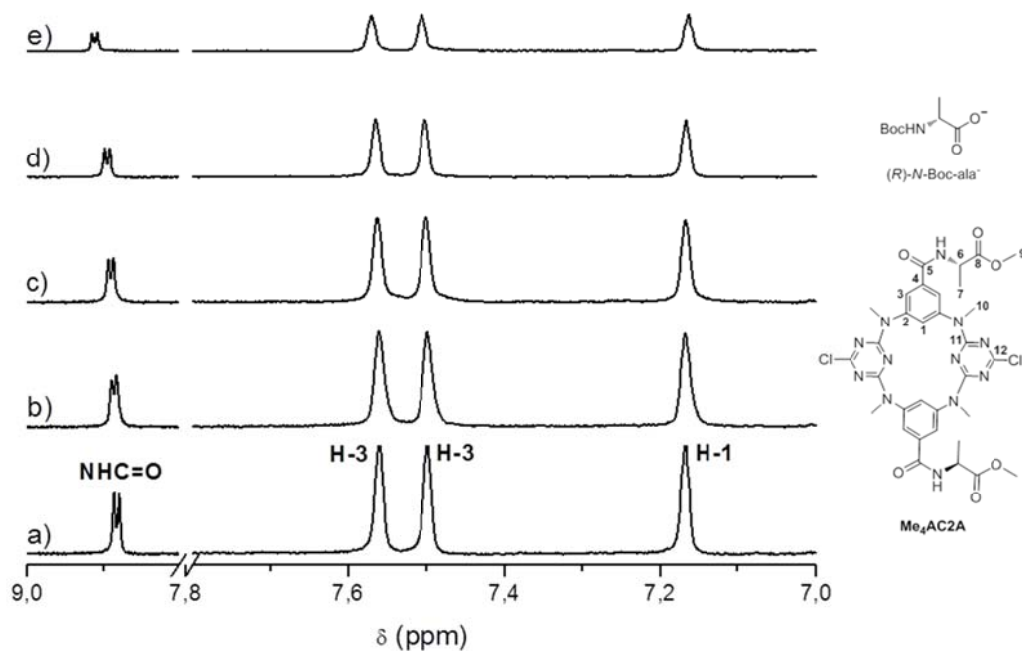


Figura 3.74. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em DMSO- d_6 com diferentes equivalentes de anião $(R)\text{-N-Boc-ala}^-$ adicionados: a) 0; b) 0,2; c) 0,6; d) 1,1 e e) 3,2.

Os estudos de RMN de ^1H com **Me₄AC2T** foram realizados em CDCl_3 . Inicialmente investigou-se a afinidade para com os aniões (*R*) e (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato [(*R*) e (*S*)-*N*-Boc-tript⁻], tendo-se observado que para ambos os enantiómeros os sinais de próton do recetor variam segundo a ordem $\text{H-13} > \text{H-6} > \text{H-3} > \text{H-12}$ como se pode observar na Figura 3.75.

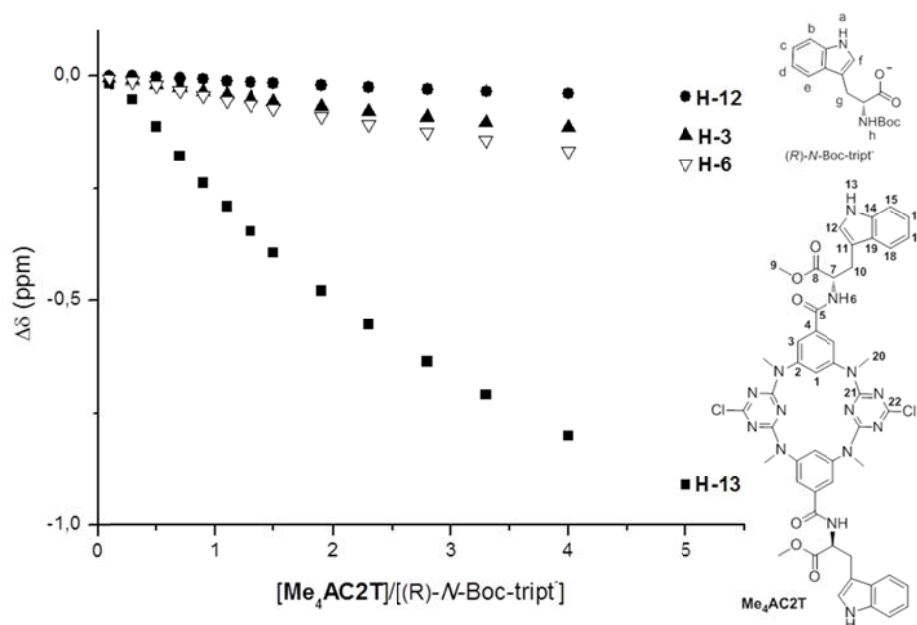


Figura 3.75. Titulação de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** com o anião (*R*)-*N*-Boc-tript⁻. $\Delta\delta$ dos sinais dos prótons do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em CDCl_3 , seguindo os prótons H-13, H-6, H-3 e H-12.

Para ambos os enantiómeros, a variação dos sinais dos prótons do recetor H-6 (grupo amida), H-3 do anel aromático da plataforma macrocíclica e H-12 da ligação dupla do grupo indole foi muito inferior à observada para o sinal da amina H-13 do grupo indole (Figuras 3.76 e 3.77). O sinal do anião referente ao próton (H-a) da amina do grupo indole apresentou uma variação da mesma ordem de grandeza do próton H-13 correspondente do recetor, sugerindo que estes dois grupos equivalentes (a unidade de reconhecimento do recetor e do anião incorporam um grupo indole) estabelecem ligações de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{O}$.

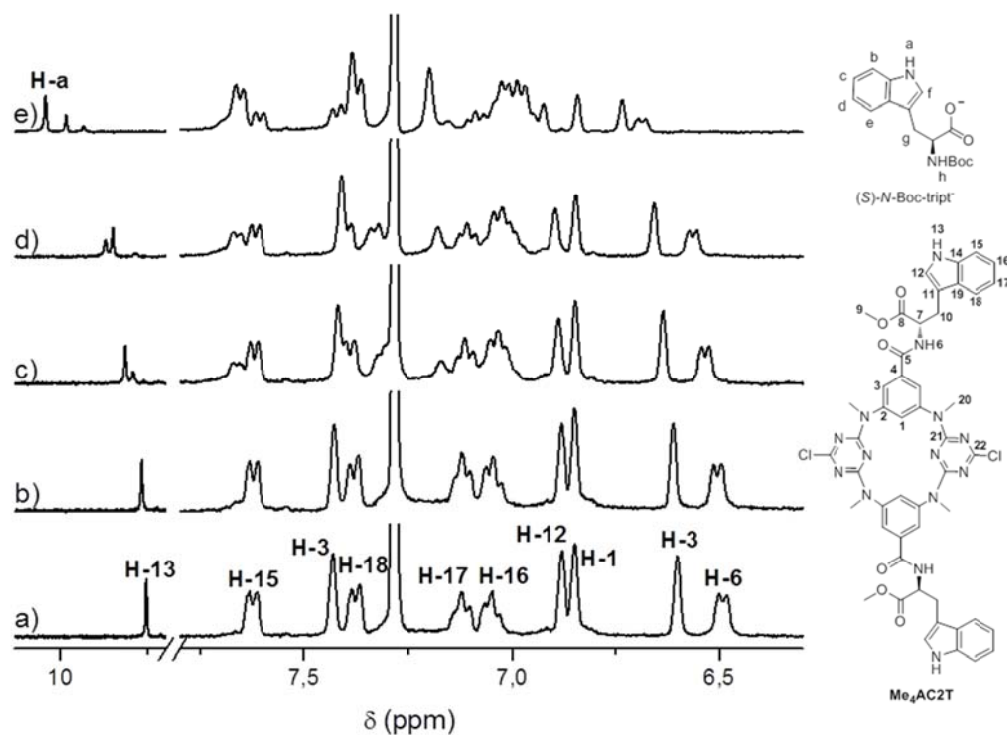


Figura 3.76. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião (*S*)-*N*-Boc-tript $^-$: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

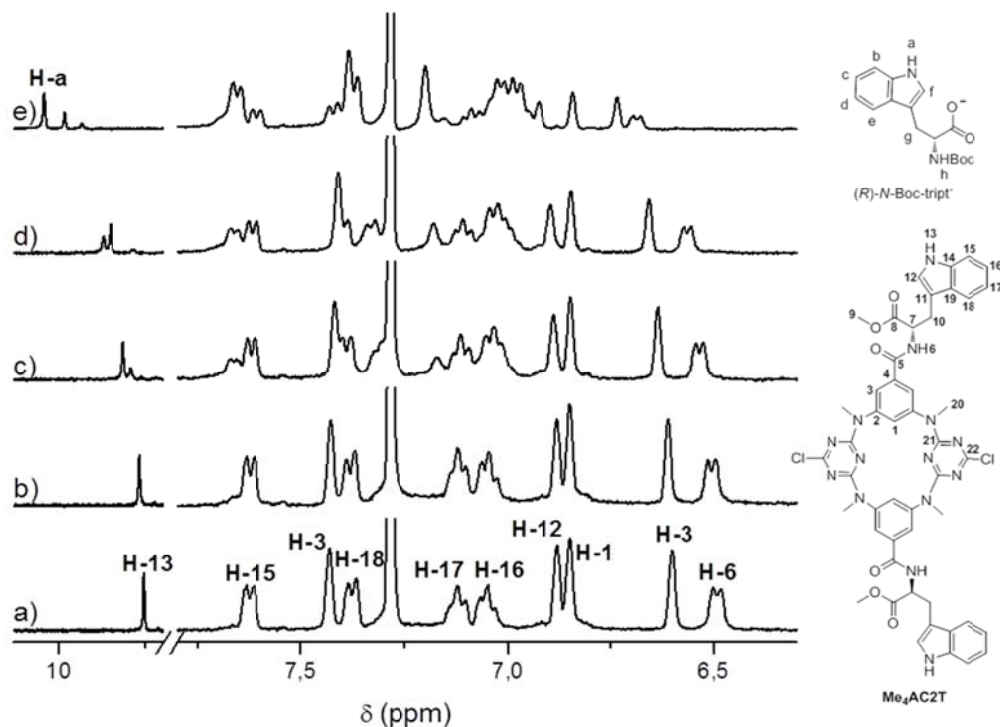


Figura 3.77. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião (*R*)-*N*-Boc-tript $^-$: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

No entanto, as variações dos sinais observadas para o recetor na presença de (*S*)-*N*-Boc-tript $^-$ parecem ser mais acentuadas comparativamente às observadas na associação com o anião (*R*)-*N*-Boc-tript $^-$. Obtiveram-se constantes de associação de 30 M^{-1} para a associação com o (*S*)-*N*-Boc-tript $^-$, enquanto que para o (*R*)-*N*-Boc-tript $^-$ a constante é menor que 10 M^{-1} . Estes valores impedem a resolução destes enantiómeros por **Me₄AC2T** em CDCl_3 .

c) Associação com dicarboxilatos de isómeros geométricos

Os espectros de RMN de ^1H de **Me₄AC2T** com os isómeros fum $^{2-}$ e male $^{2-}$ em CDCl_3 (Figura 3.78 e 3.79) apresentam evoluções distintas no decurso das respetivas titulações. Na interação como anião fum $^{2-}$ (isómero geométrico *trans*) os prótons H-13 do grupo indole e H-6 da amida, como já foi anteriormente observado, foram as ressonâncias que apresentaram uma variação mais significativa. No entanto esta interação do anião refletiu-se nas vizinhanças destes grupos de ligação tendo-se observado no deslocamento químico a seguinte sequência, H-13>H-6>H-3>H-12>H-18 (Figura 3.80).

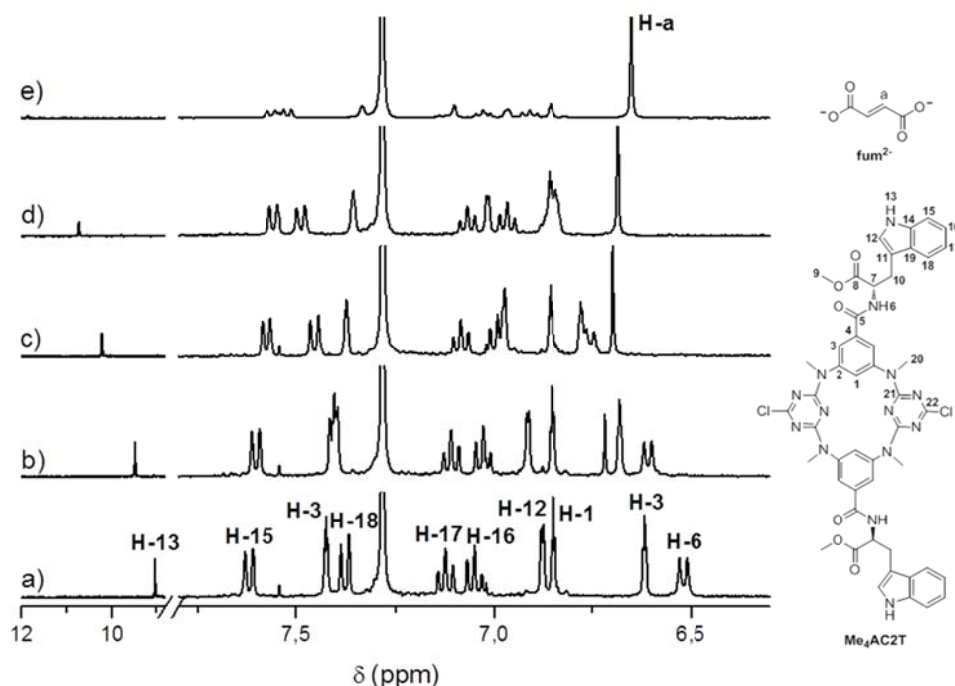


Figura 3.78. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião fum $^{2-}$: a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

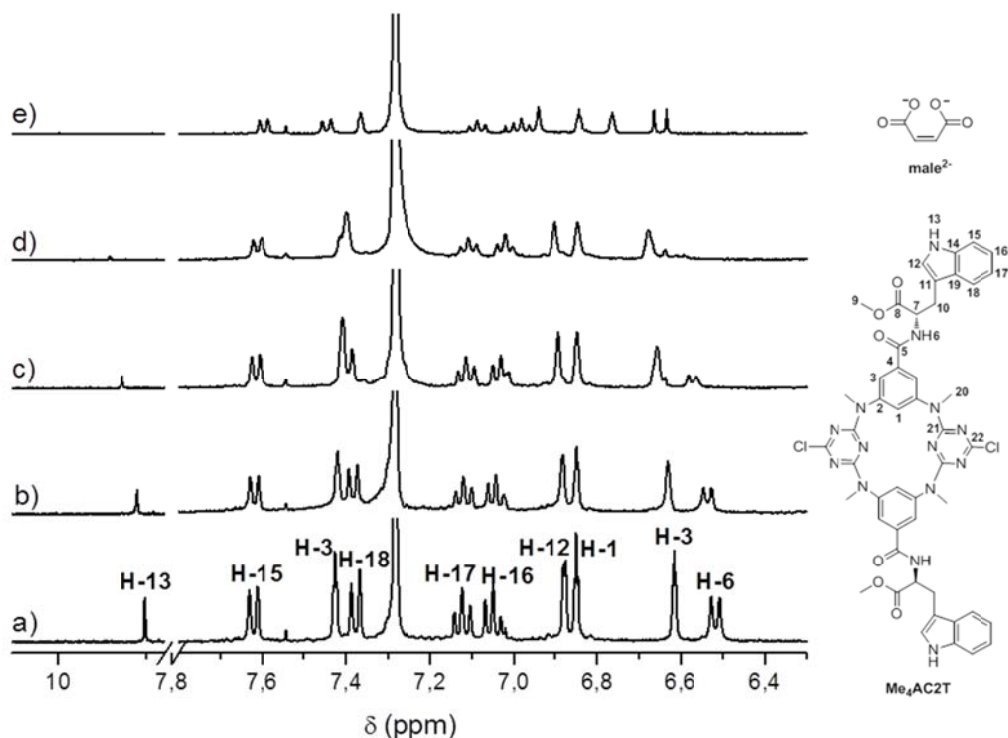


Figura 3.79. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião male^{2-} : a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

O sinal dos prótons da ligação dupla do anião fum^{2-} ao longo da titulação sofreu um deslocamento para campo mais alto. Ao contrário do que aconteceu com o anião fum^{2-} , o sinal dos prótons da ligação dupla do male^{2-} não desvia durante a titulação ($\delta = 6,26$ ppm). Os espectros de RMN de ^1H com o anião male^{2-} (isómero geométrico *cis*) mostram um abaulamento ao longo da titulação das ressonâncias das aminas H-13 dos grupos indole e amidas H-6, tendo este último sinal desaparecido a meio da titulação. A ordem de variação dos desvios químicos dos sinais do recetor foi a seguinte: $\text{H-13} > \text{H-3} > \text{H-18} > \text{H-12}$.

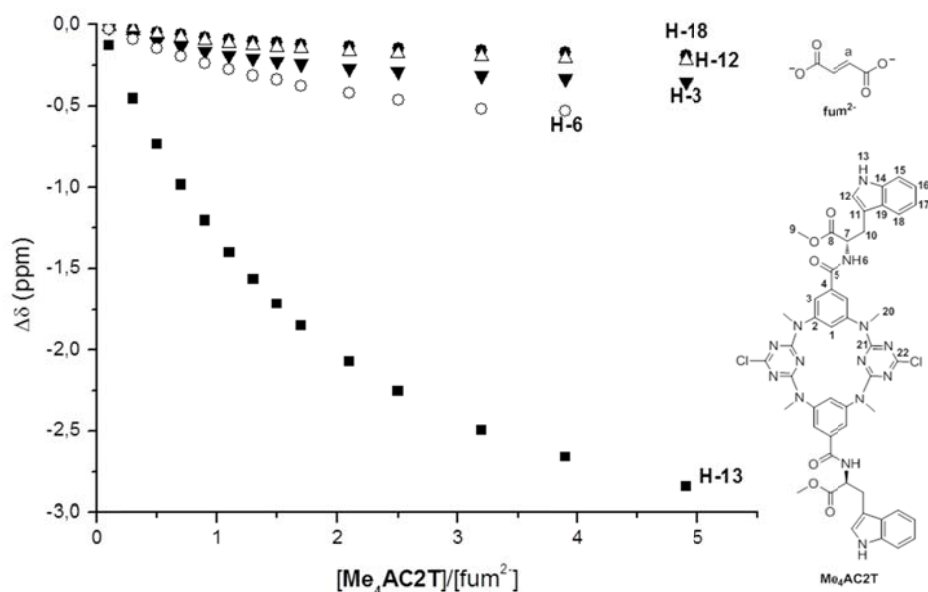


Figura 3.80. Titulação de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** com o anião fum^{2-} . $\Delta\delta$ dos sinais dos prótons do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em CDCl_3 , seguindo os prótons H-13, H-6, H-3, H-12 e H-18.

As variações observadas nos sinais dos prótons do recetor acima mencionadas em presença deste anião são inferiores às observadas com o fum^{2-} indiciando uma interação mais forte de **Me₄AC2T** com este último anião. As associações com ambos os aniões têm uma estequiometria 1:1 (recetor:anião) determinada a partir da *Job plot* representada na Figura 3.81 para o anião fum^{2-} . Os valores de K determinados com o programa HypNMR para um modelo de 1:1 de 240 M^{-1} para fum^{2-} e 28 M^{-1} para male^{2-} são consistentes com uma maior afinidade de **Me₄AC2T** para fum^{2-} , mostrando que a disposição espacial dos grupos carboxilato imposta pela geometria *trans* da dupla ligação é mais favorável ao estabelecimento de ligações de hidrogénio com o recetor. Em contraste, a constante do male^{2-} é mais próxima da do anião suc^{2-} (45 M^{-1} , ver tabela 3.5) com o mesmo número de átomos de carbono mas com uma estrutura mais flexível.

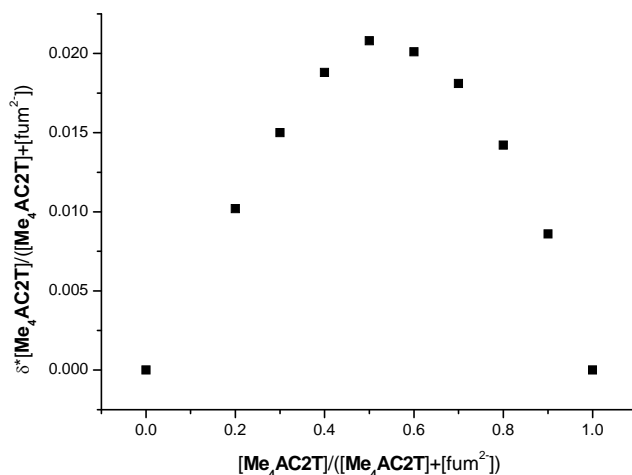


Figura 3. 81. Job plot em função do recetor para o sistema **Me₄AC2T/fum²⁻** em soluções de CDCl_3 .

Tabela 3.6. Constantes de associação, K^a (M^{-1}), dos recetores **AC1A**, **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T** com os aniões dos carboxilatos isoméricos em DMSO-d_6 ou CDCl_3 .

Recetor	Me ₄ AC2A	Me ₄ AC2T
Solvente	DMSO-d ₆	CDCl ₃
(S)-ibup ⁻	22 (1)	n.d.
(R)-fenilprop ⁻	16 (1)	n.d.
(S)-fenilprop ⁻	12 (1)	n.d.
(R)-N-Boc-tript ⁻	n.d.	<10
(S)-N-Boc-tript ⁻	n.d.	30
(R)-N-Boc-ala ⁻	<10	n.d.
(S)-N-Boc-ala ⁻	<10	n.d.
(R,R)-tart ²⁻	n.d.	186 (1)
(S,S)-tart ²⁻	n.d.	141 (1)
fum ²⁻	n.d.	240 (1)
male ²⁻	n.d.	28 (1)

^aOs erros dos valores de K são desvios padrão obtidos a partir do programa HypNMR [30] através do ajuste dos pontos experimentais derivados de dois a cinco dos sinais de RMN medidos. T= 298 K; solvente: DMSO-d_6 ou CDCl_3 . n.d.= não determinado.

3.5 Estudos de associação de RMN de ^1H entre os recetores $\text{Me}_4\text{AC2A}$ e $\text{Me}_4\text{AC2T}$ e os aniões inorgânicos

Finalmente, investigou-se a afinidade de $\text{Me}_4\text{AC2A}$ e $\text{Me}_4\text{AC2T}$ em CDCl_3 para com os aniões inorgânicos Cl^- , H_2PO_4^- , SO_4^{2-} .

A escolha destes aniões baseou-se nas suas implicações em diversas doenças humanas e as constantes de associação obtidas com o $\text{Me}_4\text{AC2A}$ e $\text{Me}_4\text{AC2T}$ permitirá avaliar estes recetores como possíveis transportadores membranares.

Os espectros de RMN de ^1H de $\text{Me}_4\text{AC2A}$ com H_2PO_4^- e SO_4^{2-} (Figuras 3.82 e 3.83) mostram que os sinais dos prótons das amidas do recetor são os mais afetados pela presença destes aniões poliatômicos enquanto que a perturbação induzida pelo Cl^- nesta ressonância é quase impercetível como se pode observar na Figura 3.85. Adicionalmente, o anião SO_4^{2-} provoca um desvio, nos sinais dos prótons aromáticos H-3 de 0,049 ppm desde do início até ao ponto termo da titulação.

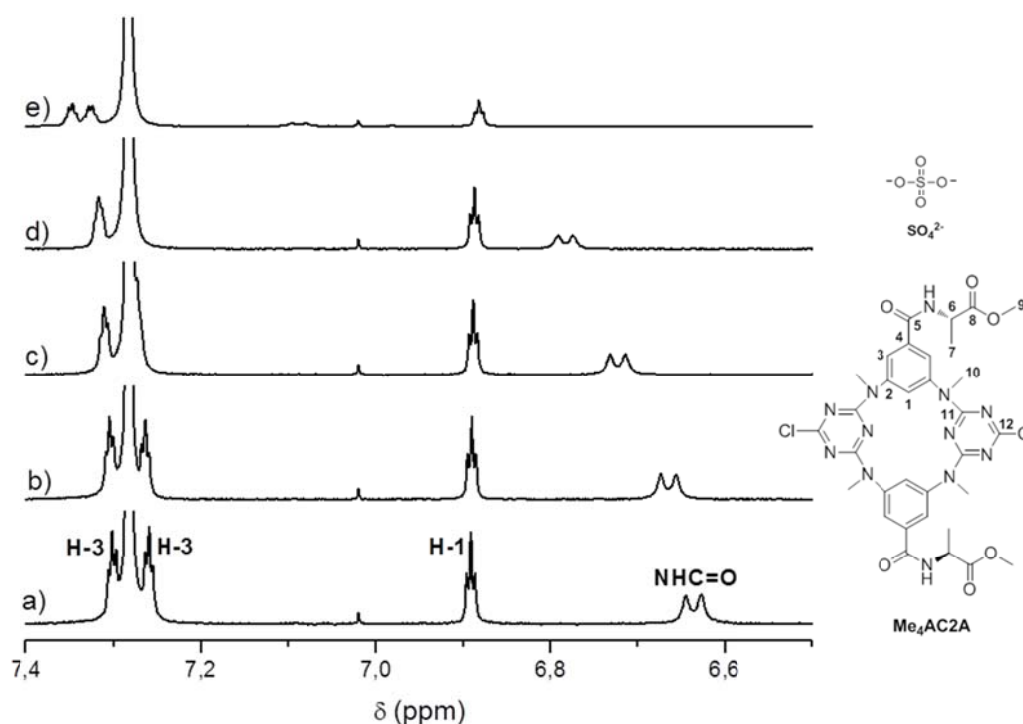


Figura 3.82. Espectros de RMN de ^1H do recetor $\text{Me}_4\text{AC2A}$ em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião SO_4^{2-} : a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

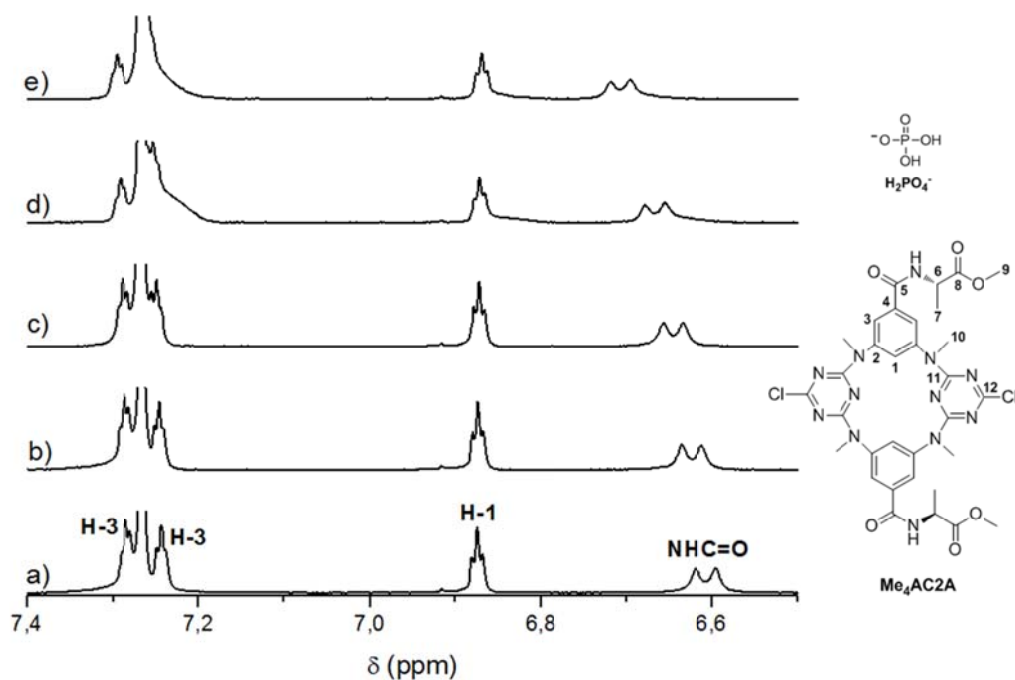


Figura 3.83. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião H_2PO_4^- : a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

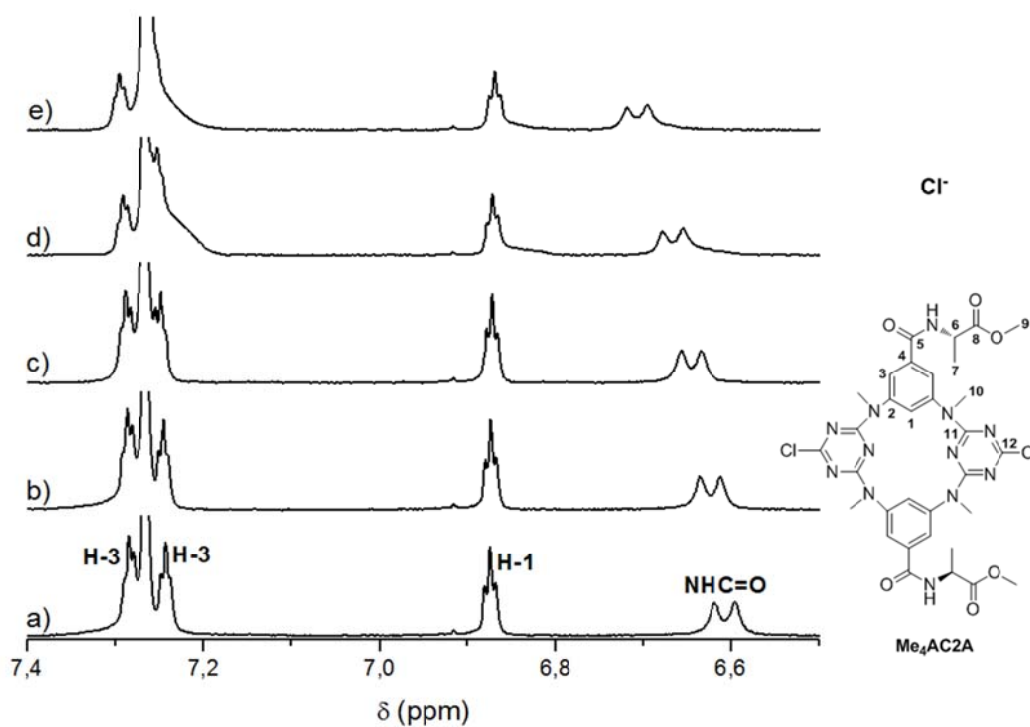


Figura 3.84. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião Cl^- : a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

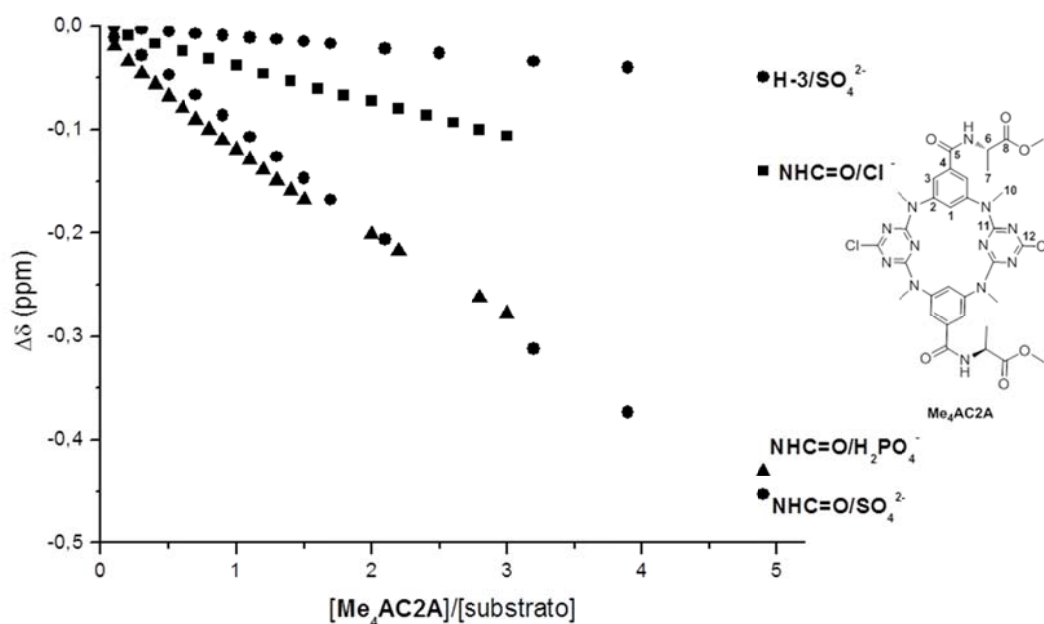


Figura 3.85. Titulações de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2A** com os aniões SO_4^{2-} , H_2PO_4^- e Cl^- . $\Delta\delta$ dos sinais dos prótons do recetor em função do número de equivalentes adicionados de anião em CDCl_3 , segundo os prótons NHC=O e H-3.

Na titulação de **Me₄AC2T** com o anião SO_4^{2-} (Figura 3.86) verificou-se que os sinais do recetor que variam são os prótons H-13, H-18, H-3, H-12 e H-6. A perturbação induzida no desvio químico nos prótons H-13 dos grupos indole é superior à observada para os restantes sinais como é evidente na ampliação de uma parte da Figura 3.87. O sinal relativo aos prótons das amidas H-6 desviaram para campo mais baixo até aproximadamente aos 2 equivalentes adicionados de anião. Subsequentemente, esta ressonância sofre inexplicavelmente um desvio químico para campo mais alto. Deste modo não se considerou este sinal para cálculo da constante de associação dada na Tabela 3.7.

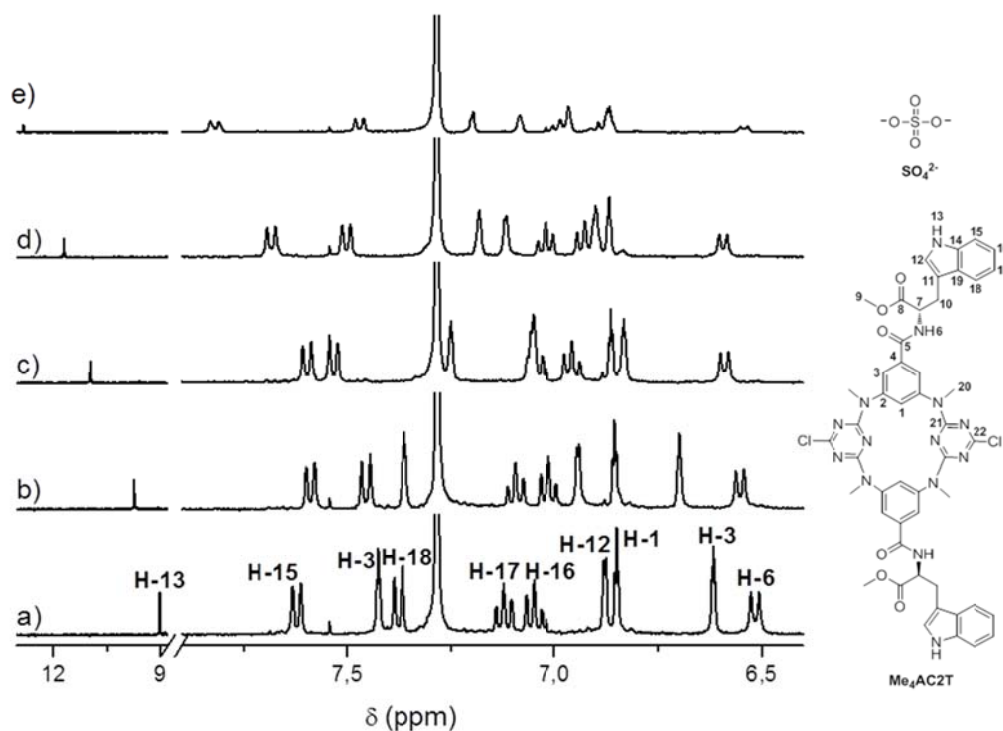


Figura 3.86. Espectros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião SO_4^{2-} : a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

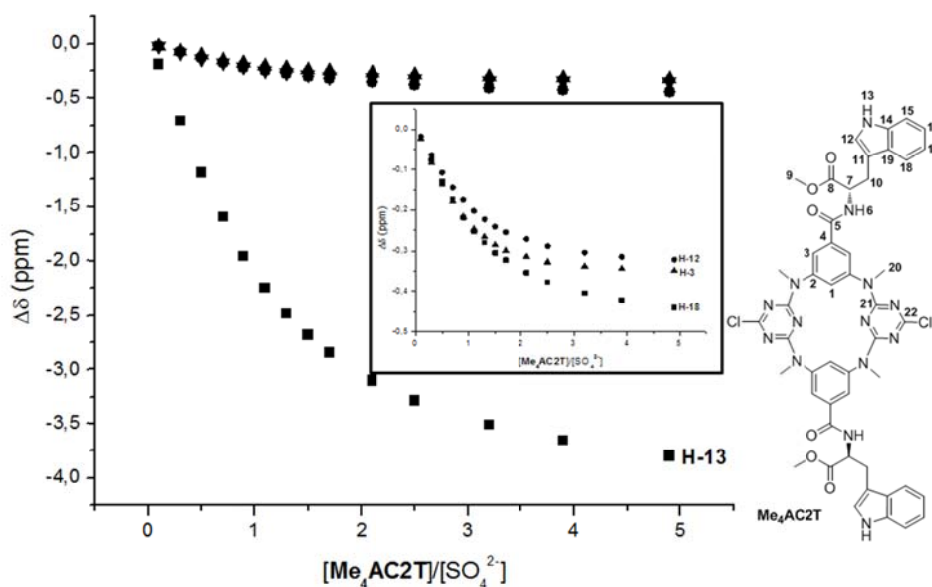


Figura 3.87. Titulação de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** com o anião SO_4^{2-} . $\Delta\delta$ dos sinais dos protões do recetor em função do número de equivalentes adicionados do anião em CDCl_3 , seguindo os protões H-13, H-18, H-3e H-12.

Na interação de **Me₄AC2T** com H_2PO_4^- (Figura 3.88) os sinais do recetor são os dos protões H-13, H-6, H-12, H-3 e H-18. À semelhança do SO_4^{2-} , o protão H-13 é o mais perturbado pela presença de H_2PO_4^- . No entanto, a variação neste sinal bem como nas restantes ressonâncias são menos acentuadas que as observadas para o SO_4^{2-} .

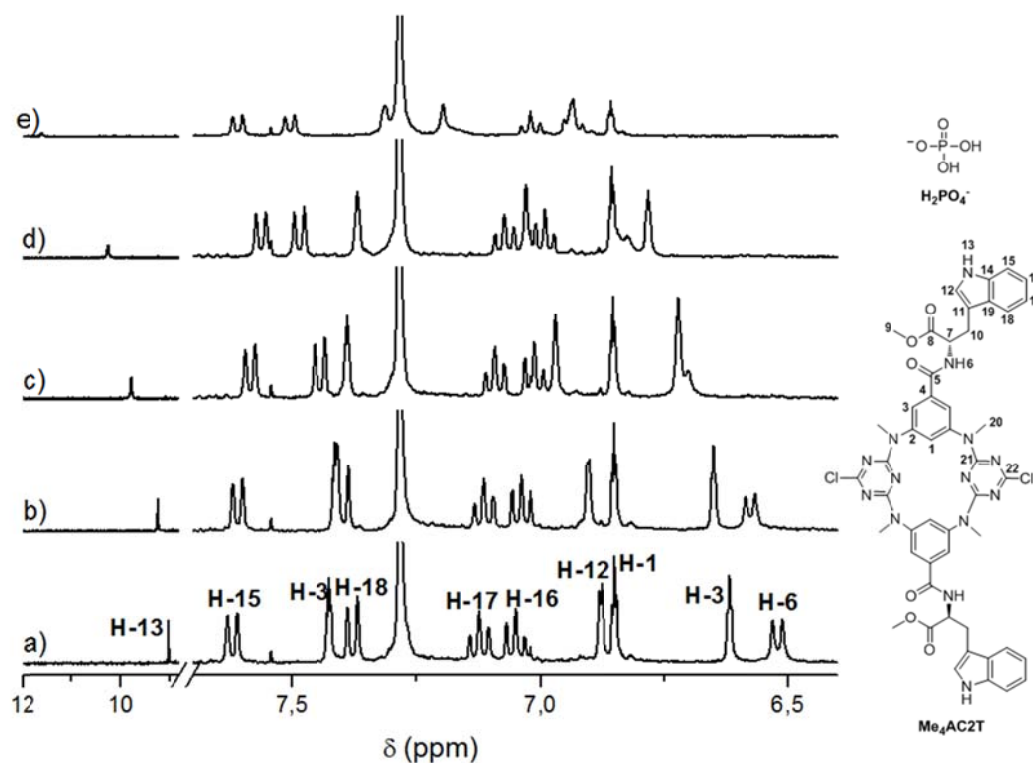


Figura 3.88. Espetros de RMN de ^1H do recetor **Me₄AC2T** em CDCl_3 com diferentes equivalentes de anião H_2PO_4^- : a) 0; b) 0,3; c) 0,9; d) 1,5 e e) 4,9.

O sinal dos protões das amidas H-6 foi decrescendo no decorrer da titulação e a partir da adição de 3,9 equivalentes de anião já não foi possível obter o valor do desvio químico. Consequentemente, não se utilizou este sinal para calcular o valor de K para esta entidade (Tabela 3.7).

As constantes de associação de **Me₄AC2T** com os aniões inorgânicos foram determinadas com o programa HypNMR e correspondem a um modelo de associação recetor/substrato 1:1, sendo este modelo o que melhor se ajustou aos resultados experimentais. Esta estequiometria foi confirmada pela respetiva *Job plot* como se demonstra na Figura 3.89.

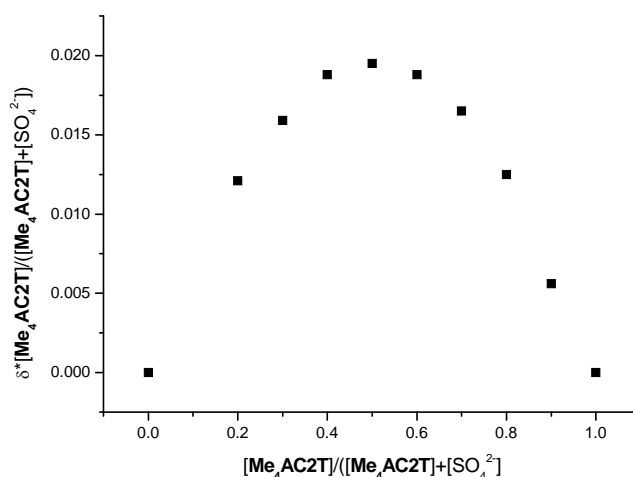


Figura 3.89. Job plot em função do recetor para o sistema $\text{Me}_4\text{AC2T}/\text{SO}_4^{2-}$ em soluções de CDCl_3 .

Os valores de K das associações encontram-se na Tabela 3.7.

Tabela 3.7. Constantes de associação, K^a (M^{-1}), dos recetores $\text{Me}_4\text{AC2A}$ e $\text{Me}_4\text{AC2T}$ com os aniões dos carboxilatos inorgânicos em CDCl_3 .

Substrato	Recetor	
	$\text{Me}_4\text{AC2A}$	$\text{Me}_4\text{AC2T}$
Cl^-	<10	n.d.
H_2PO_4^-	24 (1)	78 (1)
SO_4^{2-}	<10	575 (1)

^aOs erros dos valores de K são desvios padrão obtidos a partir do programa HypNMR [30] através do ajuste dos pontos experimentais derivados de dois a cinco dos sinais de RMN medidos. $T = 298 \text{ K}$; solvente: CDCl_3 . n.d.= não determinado.

Os valores baixos observados para as constantes de associação de $\text{Me}_4\text{AC2A}$ são consistentes com a existência de apenas dois protões de amidas como grupos de ligação e parecem indicar que ambos os protões não se associam simultaneamente aos aniões inorgânicos testados. Além disso, uma vez que SO_4^{2-} é um dianião, os valores de K obtidos

com ambos os recetores mostram que os átomos de oxigénio do anião se associam aos protões da amida H-6 e da amina H-13 do grupo indole de uma das unidades de L-triptofano. Uma vez que para o recetor da alanina se obteve um valor de $K < 10$ prova-se que não existe cooperatividade entre as unidades de L-alanina para se estabelecer uma associação com este tipo de aniões. No caso do recetor **Me₄AC2T** verificou-se que existe uma maior afinidade para SO_4^{2-} do que com H_2PO_4^- . Comparando os valores de K obtidos com o anião H_2PO_4^- para os recetores **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T** verificou-se que há um ligeiro aumento do valor quando se passa do recetor da alanina para o do triptofano. No caso do recetor **Me₄AC2T** existem mais protões disponíveis para estabelecerem ligações por pontes de hidrogénio com o substrato.

3.6 Referências

- [1] A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley, New York, **1997**.
- [2] R. Celis, M. C. Hermosi, L. Cornejo, M. J. Carrizosa, J. Cornejo, *Int. J. Env. Anal. Chem.* **2002**, 82, 503.
- [3] G. Welp, G. W. Brukmmmer, *Ecotox. Environ. Safe.* **1999**, 43, 83.
- [4] C. M. Gonçalves, J. C. G. E. Silva, M. F. Alpendurada, *J. Agr. Food Chem.* **2007**, 55, 6227.
- [5] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, 5th Edition, W. H. Freeman: New York, **2002**, 465.
- [6] J. Bois, I. Bonnamour, C. Duchamp, H. Parrot-Lopez, U. Darbost, C. Felix, *New J. Chem.* **2009**, 33, 2128.
- [7] J. T. Davis, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3843.
- [8] J. L. Sessler, P. A. Gale, W. S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2006**.
- [9] M. P. Anderson, R. J. Gregory, S. Thompson, D. W. Souza, S. Paul, R. C. Mulligan, A. E. Smith, M. J. Welch, *Science* **1991**, 253, 202.
- [10] O. Devuyst, P. T. Christie, P. J. Courtoy, R. Beauwens, R. V. Thakker, *Hum. Mol. Genet.* **1999**, 8, 247.
- [11] D. A. Scott, R. Wang, T. M. Kreman, V. C. Sheffield and L. P. Karniski, *Nat. Genet.* **1999**, 21, 440.
- [12] P. A. Gale, S. Camiolo, G. Tizzard, C. P. Chapman, M. E. Light, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *J. Org. Chem.* **2001**, 7849.
- [13] F. M. Ashcroft, *Ion Channels and Disease*, Academic Press, San Diego, **2000**.
- [14] J. L. Sessler, E. Katayev, G. D. Pantos, P. Scherbakov, M. D. Reshtova, V. N. Khrustalev, V. M. Lynch and Y. A. Ustynyuk, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11442.
- [15] J. L. Sessler, E. Katayev, G. D. Pantos, Y. A. Ustynyuk, *Chem. Commun.* **2004**, 1276.
- [16] B. Moss, *Chem. Ind.* **1996**, 11, 407.
- [17] A. Vacca, C. Nativi, M. Cacciarini, R. Pergoli, S. Roelens, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16456.

- [18] J. M. Mahoney, K. A. Stucker, H. Jiang, I. Carmichael, N. R. Brinkmann, A. M. Beatty, B. C. Noll, B. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 2922.
- [19] A. M. Costero, M. J. Bañuls, M. J. Aurell, M. D. Ward, S. Argent, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9471.
- [20] D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. J. Licchelli, *Org. Chem.* **2005**, *70*, 5717.
- [21] M. Boiocchi, L. Del Boca, D. Esteban-Gomez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3097.
- [22] V. Amendola, M. Boiocchi, L. Fabbrizzi, A. Palchetti, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5648.
- [23] D. Esteban-Gómez, L. Fabbrizzi, M. J. Licchelli, D. Sacchi, *J. Mat. Chem.* **2005**, *15*, 2670.
- [24] J. V. Ros-Lis, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, J. Soto, K. Rurack, H. Weibhoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2449.
- [25] V. Amendola, L. Fabbrizzi, L. Mosca, F.-P. Schmidtchen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *21*, 5792.
- [26] P. J. Choi, K. A. Petterson, J. D. Roberts, *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 278.
- [27] S. Shan, D. Herschlag, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5515.
- [28] M. K. Chantooni, I. M. Kolthoff, *J. Phys. Chem.* **1975**, *79*, 1176.
- [29] I. M. Kolthoff, T. B. Reddy, *Inorg. Chem.* **1962**, *1*, 189.
- [30] C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **1995**, *231*, 374.
- [31] A. I. Vicente, J. M. Caio, J. Sardinha, C. Moiteiro, R. Delgado, V. Félix, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 670.
- [32] J. Wang, R. M. Wolf, J. W. Caldwell, P. A. Kollmann, D. A. Case, *J. Comp. Chem.* **2004**, *25*, 1157.
- [33] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, P. A. C Kollmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9620.
- [34] D. A. Case, T. Darden, T. E. III Cheatham, C. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, M. Crowley, R. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, L. Yang, C. Tan, J. Mongan, V. Hornak, G. Cui, D. H. Matthews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, P. A. Kollman, AMBER 10, University of California: **2008**.

[35] F. G. Bordwell, D. Algrim, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2507.

[36] B. G. Cox, *Acids and Bases: Solvent Effects on Acid-Base Strength*, 1st edition, Oxford University Press, United Kingdom, **2013**.

CAPÍTULO 4.

Parte experimental

4. Parte experimental

4.1 Procedimentos experimentais e equipamentos

Os solventes usados foram secos e/ou destilados por métodos correntes [1], o THF, MeOH, tolueno, EtOH, DMF e acetonitrilo. O éter de petróleo refere-se à fracção com ponto de ebulição 40-60 °C.

A evolução das reacções foi seguida por cromatografia em camada fina (c.c.f.) usando placas de sílica gel Merck GF₂₅₄ com 0,2 mm de espessura. Após eluição as placas foram observadas à luz ultravioleta nos comprimentos de onda 254 e/ou 366 nm.

Para a cromatografia em coluna (c.c.) foi utilizada sílica gel Merck 60 230-400 mesh (0,04-0,063 mm) em colunas de vidro e efectuadas com arrastamento sob pressão. [2]

Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados num microscópio binocular de platina aquecida marca Reichert modelo Thermovar e não são corrigidos.

Os espectros no infravermelho (IV) foram registados no espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR. Na descrição de cada espectro os dados obtidos são indicados na seguinte ordem: estado físico da amostra - KBr (em pastilha de brometo de potássio); número de onda do máximo de uma banda de adsorção – $\nu_{\text{máx}}$ (em cm^{-1}); atribuição a uma ligação entre átomos na molécula.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registados em espectrómetros Bruker AMX300 e Bruker Avance 400, com frequência de ^1H de 300 MHz e de ^{13}C de 75 MHz ou com frequência de ^1H de 400 MHz e de ^{13}C de 100 MHz, em clorofórmio deuterado, DMSO- d_6 , acetona deuterada ou clorofórmio e metanol deuterados 99% com tetrametilsilano como padrão interno no caso do clorofórmio deuterado. Os dados de ressonância magnética nuclear de protão são apresentados pela ordem seguinte: solvente, desvio químico (δ em ppm); multiplicidade do sinal (s- singuleto, sl- singuleto alargado, d- duplete, dl- duplete alargado, dd- duplete duplo, ddd- duplo duplete duplo, t- tripleto, tl- tripleto alargado, td- triplo duplete, q- quarteto, quint- quinteto e m- multiplete; constante de acoplamento J (em Hz); área relativa (expressa em número de prótons, nH); localização na estrutura molecular.

Para a obtenção dos espectros de HR-ESI/MS e ESI/MS utilizou-se um espectrómetro de massa ApexQe FTICR da Bruker Daltonics equipado com um combinado de Apollo II com uma fonte de ião eletrospray/MALDI e um magneto supercondutor blindado de 7T. Na descrição de cada espectro os dados obtidos são indicados pela ordem seguinte: razão massa carga, m/z ; atribuição do valor observado a um fragmento da molécula; intensidade relativa. Os espectros de massa foram sempre obtidos em módulo positivo.

As rotações ópticas foram medidas usando um polarímetro Perkin-Elmer 241 e uma célula de 10 cm. As concentrações (c) são dadas em g/100 mL e os valores de $[\alpha]_D^t$ são referidos em unidades de 10^{-1} graus $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$.

Nesta secção são apresentados os reagentes e procedimentos utilizados, tal como as técnicas de caracterização que permitiram identificar os compostos sintetizados no âmbito desta tese.

4.2 Reagentes

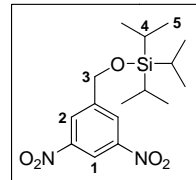
Na síntese dos macrociclos e dos substratos em estudo foram utilizados os seguintes reagentes, usados sem qualquer tipo de purificação prévia: álcool 3,5-dinitrobenzilo (Aldrich, 98%), cloreto de triisopropilsililo (Aldrich, 97%), imidazole (Aldrich, 98%), solução de fluoreto de tetrabutylamónio (TBAF) (Fluka, puro, ~1 M em THF), ácido acético glacial (Sigma-Aldrich), L-alanina (Sigma, ≥98%), L-triptofano (Sigma, ≥98%), cloreto de 3,5-dinitrobenzoílo (Sigma-Aldrich, ≥98%), carbonato de potássio (Sigma-Aldrich, ≥99,0%), brometo de bromoacetilo (Fluka, puro ≥98,0%), Pd/C 5% (Aldrich), etilenodiamina (Fluka, ≥99,0%), cloreto de tionilo (SOCl_2) (Fluka, ≥99,0%), óxido de propileno (Sigma-Aldrich, 99%), 10% Pd/C (Aldrich), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (Sigma-Aldrich, 99%), 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (Aldrich, 99%), benzeno-1,3-diamina (Aldrich, ≥99%), carbonato de cézio (Fluka, ≥99,0%), iodeto de metilo (Sigma-Aldrich, 99%), cloreto de amónio (Fluka, ≥99,5%), di-hexilamina (Aldrich, 98%), solução de dietilazodicarboxilato (DEAD) ~40% em tolueno (Aldrich, puro), trifenilfosfina (PPh_3) (Sigma-Aldrich, ≥95%), *N,N'*-

diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Aldrich, 99%), 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) hidratado (Aldrich, ≥97%), nitrato de amônio de Cério (IV) (CAN) (Sigma-Aldrich, puro p.a., ≥98,0%), ácido (5-metil-2,4-dioxo-3,4-di-hidro-1(2*H*)-pirimidinil)acético (Aldrich, 98%), cloreto de benzoílo (Sigma-Aldrich, 99%), uracilo (Sigma, ≥99,0%), bicarbonato de sódio (Sigma-Aldrich, ≥99,5%), ácido benzóico (Aldrich, 99,5%), ácido isoftálico (Aldrich, 99%), ácido tereftálico (Aldrich, 98%), ácido ftálico (Aldrich, 99,5+%), ácido tricarboxilato (Aldrich, 95%), acetato de tetrabutilamônio (Aldrich, 97%), ácido oxálico di-hidratado (Merck, 99,5%), ácido malônico (Merck, >99%), ácido succínico (Merck, >99%), ácido glutárico (Aldrich, 99%), ácido adípico (Merck extra puro), ácido subárico (Aldrich, 98%), ácido diglicólico (Aldrich, 98%), ácido 2-(1*H*-indol-3-il)acético (Aldrich, 98%), ácido dipicolínico (Sigma-Aldrich, 99%), ácido (*S*)-2-(4-(2-metilpropil)fenilpropiónico [(*S*)-ibuprofeno] (oferta de laboratório), ácidos (*R*) e (*S*)-fenilpropiónico (Sigma-Aldrich, 99%), (*R*)- e (*S*)-*N*-Boc-triptofano (Alfa Aesar, 99%), (*R*)- e (*S*)-*N*-Boc-alanina (Alfa Aesar, 99%), ácidos (*R*)- e (*S*)-tartárico (Alfa Aesar, 99%), ácido fumárico (Alfa Aesar, 99%), ácido maléico (Sigma-Aldrich, 99%), cloreto de tetrabutilamônio (Aldrich, ≥97%), fosfato de tetrabutilamônio (Fluka, ≥99%), bissulfato de tetrabutilamônio (Sigma-Aldrich, ≥99%), dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc) (Aldrich, ≥99%).

O hidróxido de tetrabutilamônio (TBAOH) 1M em MeOH (Sigma-Aldrich) foi titulado e deu um valor de concentração de 1,27 M.

4.3 Síntese e caracterização dos compostos

121. A uma solução de álcool 3,5-dinitrobenzoil **119** (1 g, 5,04 mmol) e cloreto de triisopropilsililo (1,13 mL, 5,28 mmol) dissolvidos em DMF (8 mL) adicionou-se 20% de imidazole em peso (0,2 g, 13,6 mmol), previamente recristalizado, e aqueceu-se a 90 °C. A mistura sob aquecimento foi deixada a reagir durante a noite. Evaporou-se o solvente a alto vácuo. [3] Purificou-se o crude por cromatografia de coluna usando o eluente éter de petróleo/CH₂Cl₂ 1:2 e obteve-se 1,2 g de um sólido branco cristalino com um rendimento de 67%.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS): δ 1,12 (d, *J*=6,5 Hz, 18H, H-5), 1,14-1,34 (m, 3H, H-4), 5,03 (s, 2H, H-3), 8,57 (s, 2H, H-2), 8,94 (s, 1H, H-1).

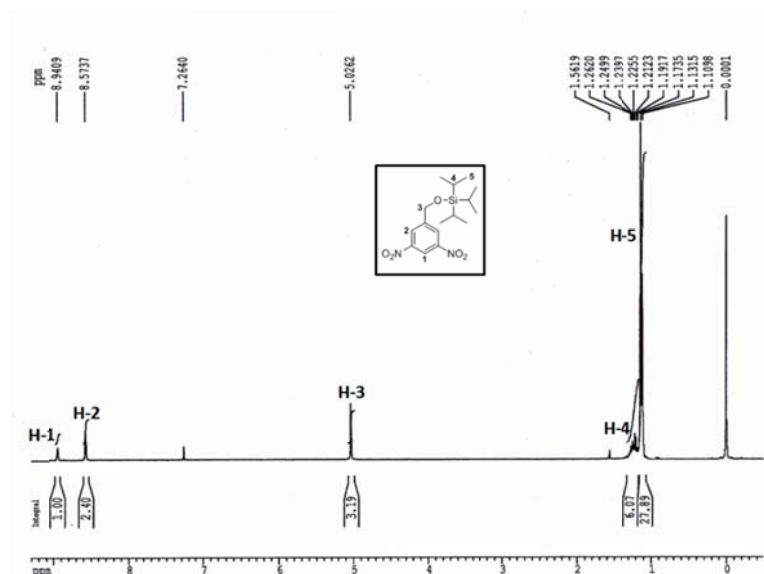
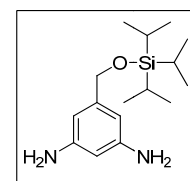


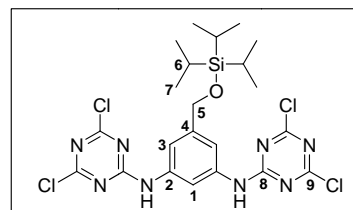
Figura 4.1. Espectro de RMN de ¹H de **121**.

122. O composto **121** (1,14 g, 3,21 mmol) e Pd/C 10% (m/m) (0,114 g) em EtOH (38 mL) ficaram sob agitação num reactor parr a ~50 psi numa atmosfera de H₂ durante 1 h. Após verificar-se o final da reacção através de cromatografia de camada fina, a mistura foi filtrada através de um



filtro de celite e o solvente foi evaporado por pressão reduzida até se obter um sólido acastanhado com um rendimento quantitativo. O produto foi usado na reação seguinte sem purificação prévia. [3]

123. Adicionou-se gota-a-gota uma mistura de **122** (500 mg, 1,69 mmol) e DIPEA (0,6 mL, 4,2 mmol) em THF a uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **2** (626 mg, 3,4 mmol) em THF arrefecida num banho de gelo a 0 °C e manteve-se



a reacção a agitar a esta temperatura durante aproximadamente 2h. O sal de DIPEA foi removido por filtração e o crude foi concentrado sob vácuo. [4, 5] Após purificação por coluna cromatográfica usando uma mistura de éter de petróleo/acetona 9:1 (v/v) como eluente obteve-se 0,7 g de um sólido branco com um rendimento de 70%.

p.f.=164-165 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3274 (NH amins), 3128 (CH Ar), 1626, 1540, 1550 (CC Ar), 1371 (CN), 1242 (Si-CH), 1061 e 1037 (Si-OR); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 1,11 (d, $J=6,3$ Hz, 18H, H-7), 1,12-1,24 (m, 3H, H-6), 4,86 (s, 2H, H-5), 7,32 (s, 2NH), 7,81 (s, 2H, H-3), 7,95 (s, 1H, H-1); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 12,0 (C-6), 18,0 (C-7), 64,3 (C-5), 112,1 (C-1), 115,2 (C-3), 136,6 (C-2), 144,6 (C-4), 164,0 (C-8), 170,3 (C-9), 171,4 (C-9); **ESI/MS** m/z (%): 591 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 435 (8,6), 413 (16), 210 (28).

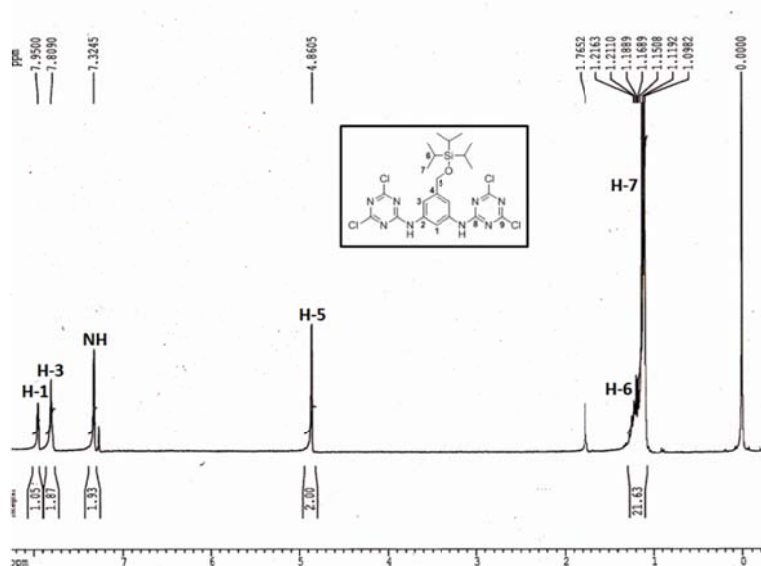


Figura 4.2. Espectro de RMN de ^1H de **123**.

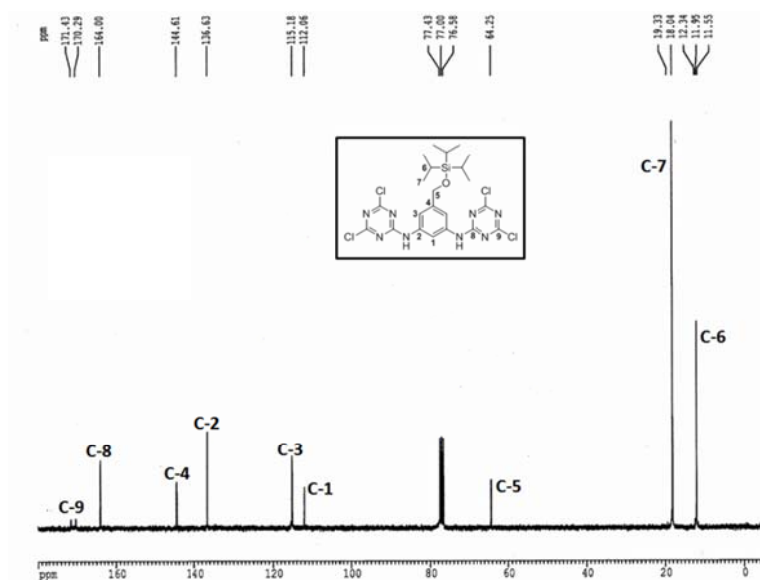


Figura 4.3. Espectro de RMN de ^{13}C de 123.

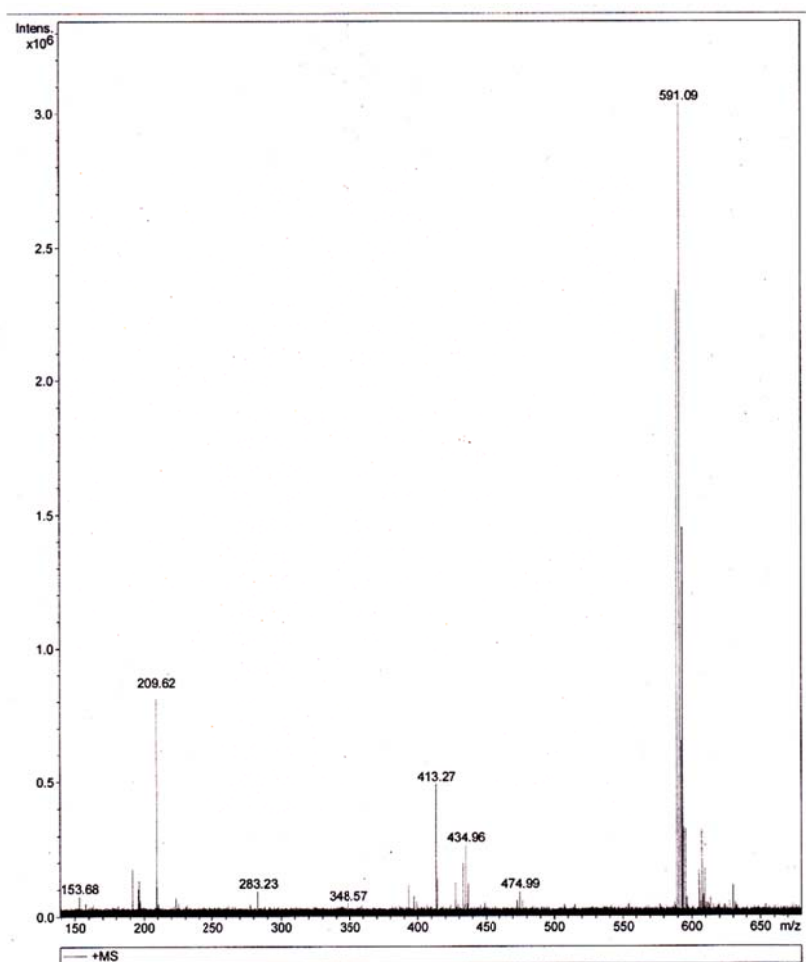
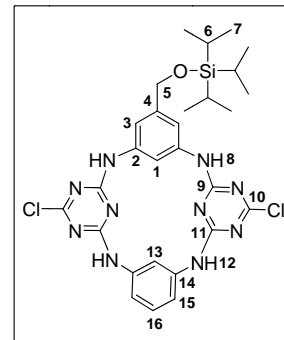


Figura 4.4. Espectro de ESI/MS de 121.

AC1TIPS. Soluções de benzeno-1,3-diamina **1a** (108 mg, 1 mmol) (90 mL) e do trímero **123** (590 mg, 1 mmol), ambas em acetona (90 mL) e em ampolas de adição separadas, foram adicionadas simultaneamente, gota-a-gota, a uma solução de DIPEA (0,42 mL, 2,4 mmol) em acetona (200 mL) sob refluxo durante 8 h aproximadamente. [4, 5] A mistura reaccional foi deixada sob



agitação a refluxo durante 48 h até que os materiais de partida sejam consumidos. O solvente foi evaporado e obteve-se 450 mg de um sólido branco que foi purificado através de coluna de cromatografia usando o eluente éter de petróleo/acetona 4:1 com um rendimento de 72%.

p.f > 340 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3246 (NH aminas), 1627, 1588, 1551 (CC Ar), 1394 (CN), 1290 e 1261 (Si-CH), 1109 e 1030 (Si-OR); **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ 1,04-1,88 (m, 21H, H-7 e H-6), 4,69 (s, 2H, H-5), 6,81 (s, 4H, H-3 e H-15), 7,23 (t, $J=9,0$ Hz, 1H, H-16), 7,64 (s, 1H, H-1), 7,76 (s, 1H, H-13), 10,00 (s, 2H, H-8), 10,06 (s, 2H, H-12); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ 11,8 (C-6), 18,4 (C-7), 64,1 (C-5), 116,2 (C-3), 118,1 (C-1), 118,4 (C-13), 119,2 (C-15), 132,1 (C-16), 138,2 (C-2), 138,3 (C-14), 142,8 (C-4), 165,8 (C-9), 165,9 (C-11), 168,4 (C-10); **HR-ESI/MS** (m/z): 625,21 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}$; 627,21 (65) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 629,21 (11) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{37}\text{Cl}$; calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{OSi} + \text{H}]^+$, 625,2142; observado, 625,21302; $|\text{erro}|=1,9$ ppm.

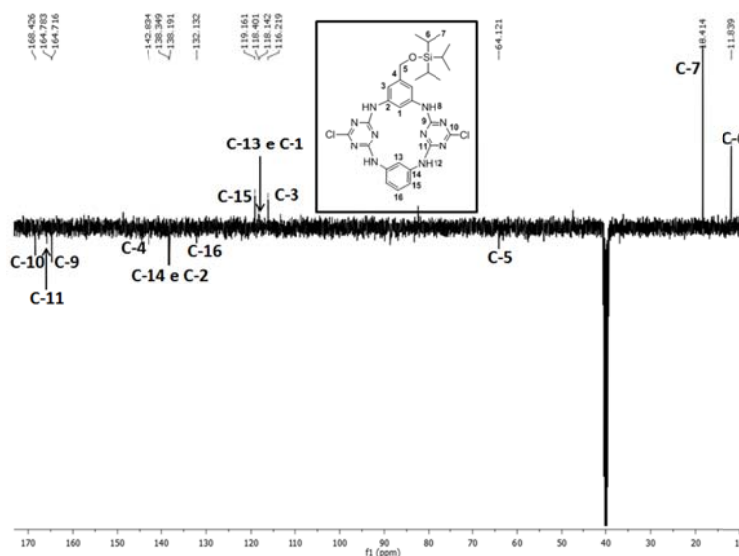


Figura 4.5. Espectro de RMN de ^{13}C de **AC1TIPS**.

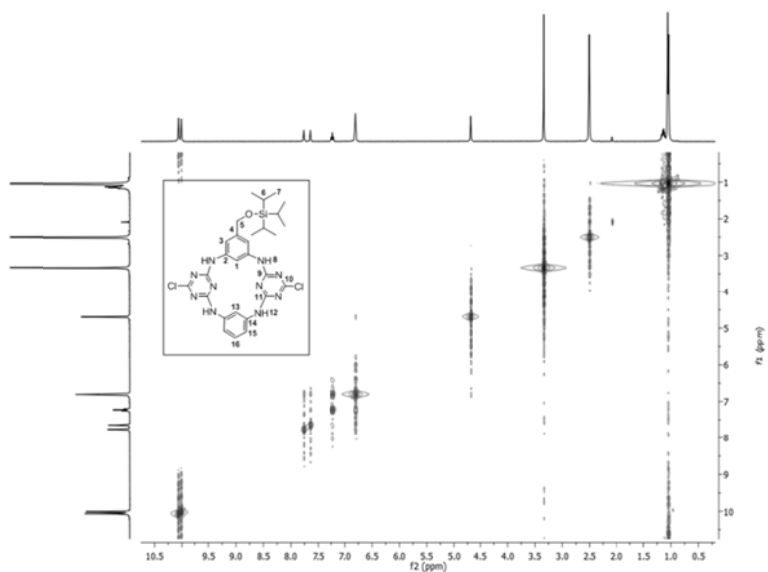


Figura 4.6. Espectro 2D de COSY de AC1TIPS.

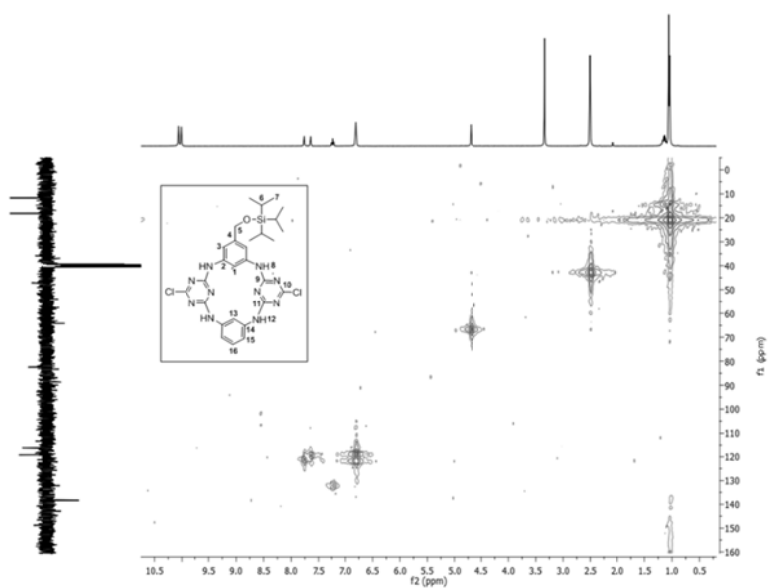


Figura 4.7. Espectro 2D de HMQC de AC1TIPS.

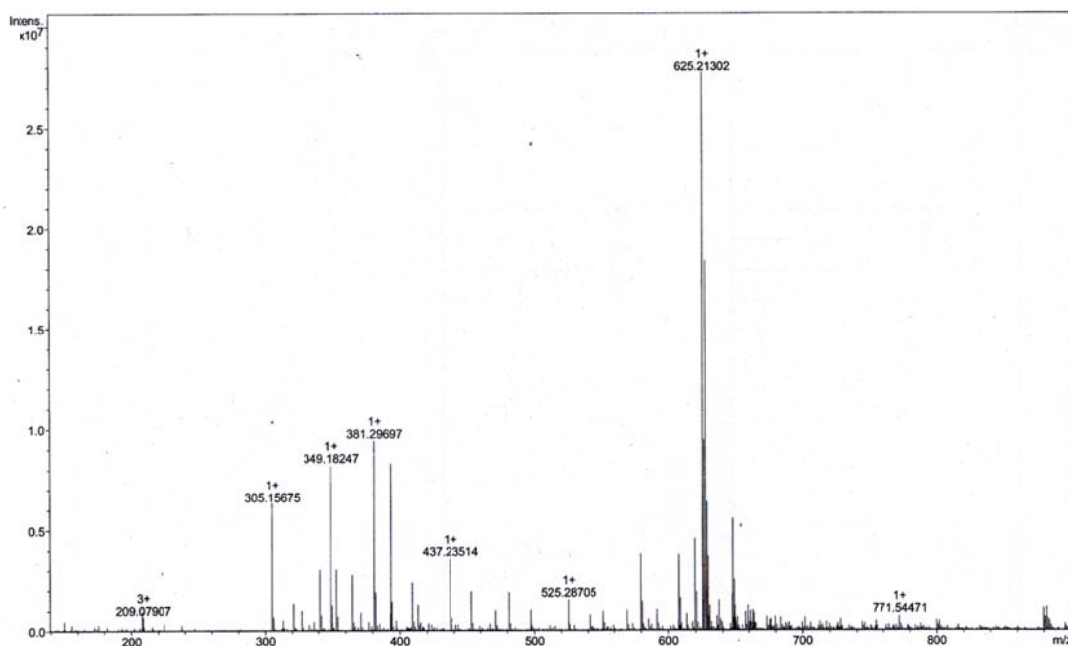
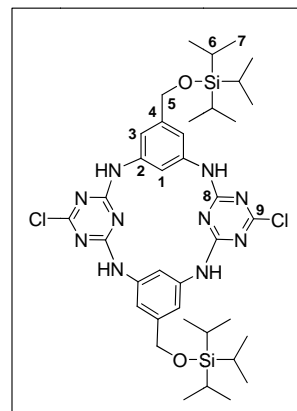


Figura 4.8. Espectro de HR-ESI/MS de AC1TIPS.

AC2TIPS. Soluções dos compostos **122** (159 mg, 0,54 mmol) em acetona (50 mL) e **123** (320 mg, 0,54 mmol) em acetona (50 mL), em ampolas de adição separadas, foram adicionadas simultaneamente, gota-a-gota, a uma solução de DIPEA (0,23 mL, 1,3 mmol) em acetona (100 mL) sob refluxo durante 8 h aproximadamente. A mistura reaccional foi deixada sob agitação a refluxo durante 48 h até que os materiais de partida sejam consumidos. O solvente foi evaporado e obteve-se 450 mg de um sólido branco que foi purificado através de coluna de cromatografia usando o eluente éter de petróleo/acetona 4:1 com um rendimento de 52%.



p.f > 340 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3236 (NH aminas), 3084 (CH Ar), 1624, 1589, 1548 (CC Ar), 1391 (CN), 1287 e 1260 (Si-CH), 1113 e 1030 (Si-OR); **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 1,03-1,15 (m, 42H, H-6 e H-7), 4,69 (s, 4H, H-5), 6,80 (s, 4H, H-3), 7,64 (s, 2H, H-1), 10,02 (s, 4NH); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 11,4 (C-6), 18,0 (C-7), 63,7 (C-5), 115,7 (C-3), 116,4 (C-1), 137,8 (C-2), 142,4 (C-4), 164,3 (C-8), 168,0 (C-9); **HR-ESI/MS** (m/z):

811,35 (100) $[M + H]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}$; 813,35 (65) $[M + H]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 815,35 (11) $[M + H]^+ \cdot ^{37}\text{Cl}$;
calculado para $[\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_2\text{Si}_2 + \text{H}]^+$, 811,3582; observado, 811,35218; $|\text{erro}|=7,4$ ppm.

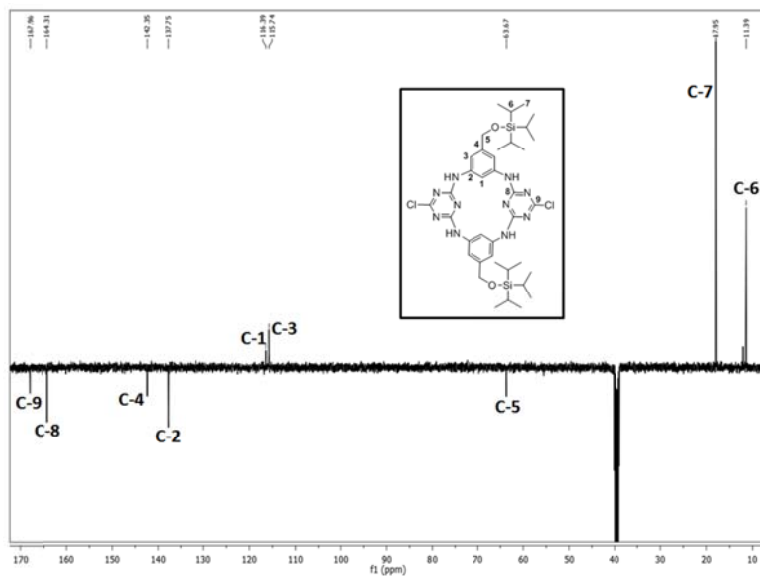


Figura 4.9. Espectro de RMN de ^{13}C de AC2TIPS.

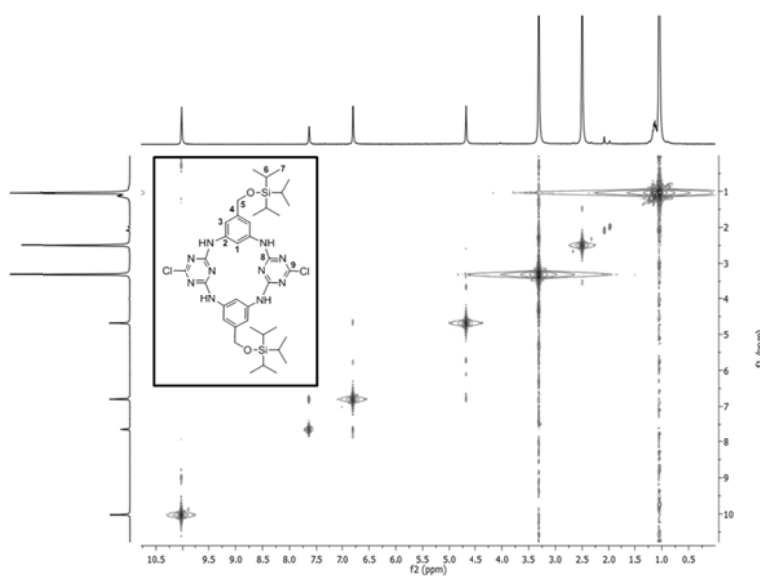


Figura 4.10. Espectro 2D de COSY de AC2TIPS.

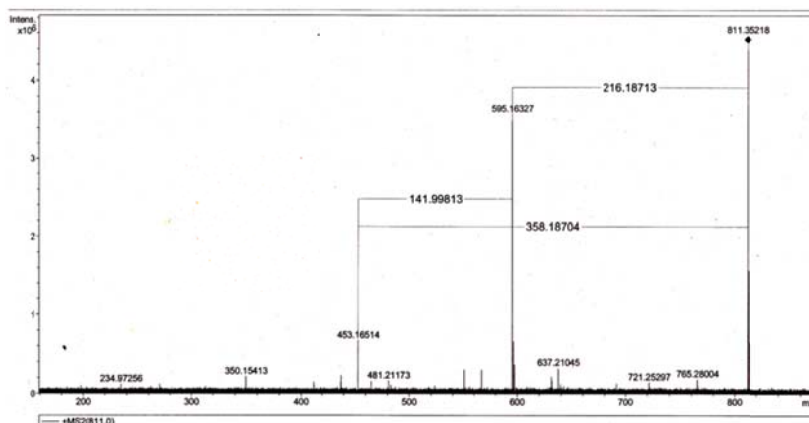


Figura 4.11. Espectro de HR-ESI/MS de **AC2TIPS**.

AC1OH. A uma solução de macrociclo **AC1TIPS** (30 mg, 0,04 mmol) em THF adicionou-se o TBAF (145 μ L, 0,12 mmol) a -70°C e deixou-se a agitar durante 5 h. Adicionou-se água à mistura reacional e extrai-se três vezes com acetato de etilo. Evaporou-se o solvente e usou-se o produto na reacção seguinte sem purificação prévia.

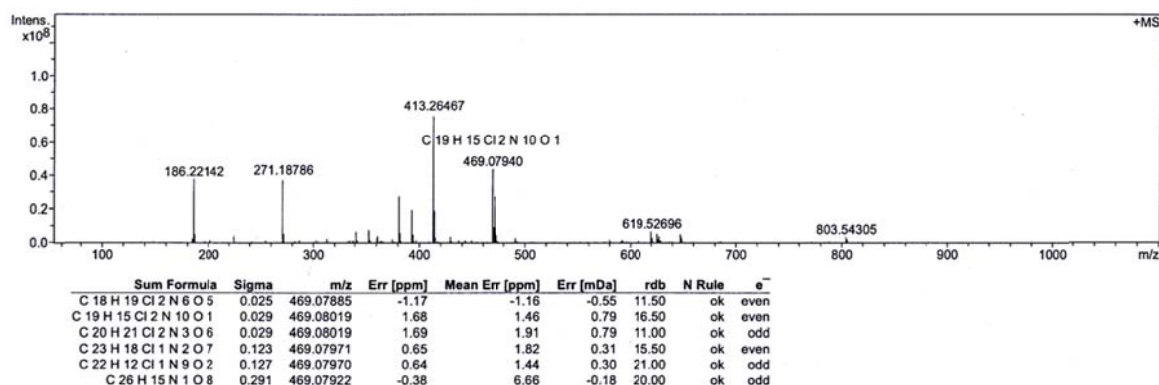
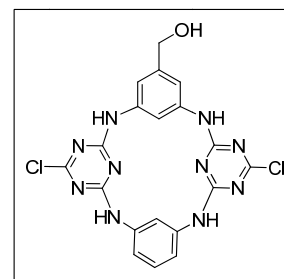
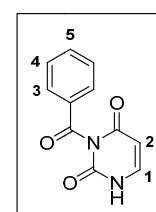


Figura 4.12. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **AC1OH**.

118. Deixou-se sob agitação, à t.a., uma solução de uracilo **120** (0,250 g, 2,23 mmol) e cloreto de benzoílo (1,1 mL, 6,47 mmol) em acetonitrilo/piridina (3,2/1,3 mL) durante 4 dias. [6] No final da reacção



evaporou-se o solvente, dissolveu-se em CH_2Cl_2 e lavou-se a fase orgânica quatro vezes com NaHCO_3 e três vezes com H_2O . Secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. Adicionou-se 5 mL de dioxano e uma solução aquosa 0,5 M de K_2CO_3 (5 mL) ao sólido e deixou-se a agitar durante dois dias à t.a.. A solução foi acidificada com HCl concentrado até se atingir um pH=3. Filtrou-se o precipitado e lavado com H_2O e secou-se o produto obtendo-se 0,362 g de um sólido branco com um rendimento de 75 %.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ 5,75 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, H-2), 7,61 (t, $J=8,0$ Hz e 7,5 Hz, 2H, H-4), 7,67 (dd, $J=7,6$ Hz, $J=5,3$ Hz, 1H, H-1), 7,79 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, H-5), 7,96 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-3), 11,62 (d, $J=5,3$ Hz, NHC=O).

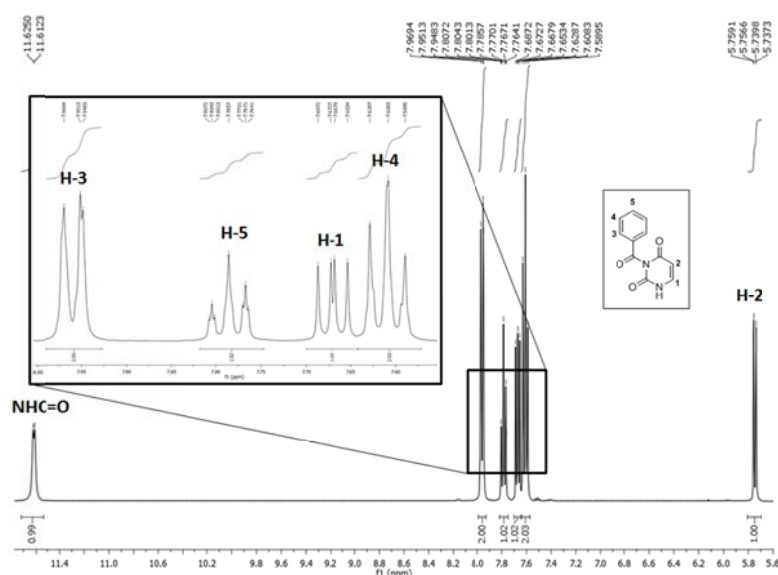
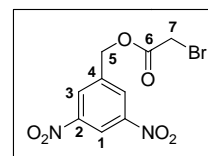


Figura 4.13. Espectro de RMN de ^1H de **118**.

126. A uma solução de álcool 3,5-dinitrobenzoil **119** (2,0 g, 10 mmol) e K_2CO_3 (7,0 g, 50 mmol) em THF sob azoto adicionou-se brometo de bromoacetilo (2 mL, 21 mmol) e deixou-se sob agitação durante a



noite. No final da reação evaporou-se o solvente, adicionou-se água e extraiu-se três vezes com CH_2Cl_2 . Secou-se e evaporou-se o solvente purificando seguidamente o composto por cromatografia em coluna usando como eluente CH_2Cl_2 /éter de petróleo 2:1. Obtiveram-se 2,9 g de um sólido amarelado com um rendimento de 90%.

p.f.=85 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3095 e 730 (CH Ar), 1758 (C=O éster), 1593 e 1449 (CC Ar), 1541 (N=O), 1272 (CBR), 1161 (CO éster) e 898 (CN); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 3,95 (s, 2H, H-7), 5,41 (s, 2H, H-5), 8,60 (s, 2H, H-3), 9,05 (s, 1H, H-1); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 25,6 (C-7), 65,9 (C-5), 119,6 (C-1), 128,5 (C-3), 140,2 (C-4), 149,6 (C-2), 167,5 (C-6); **TOF/MS m/z (%)**: 318 (0,04) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 239 (25,5), 197 (100,0), 181 (97,5), 135 (80,6), 121 (82,3), 89 (59,4).

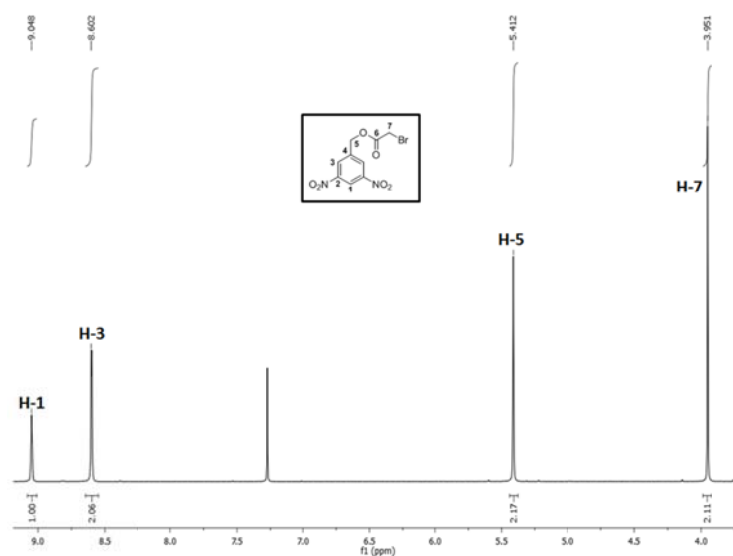


Figura 4.14. Espetro de RMN de ^1H de **126**.

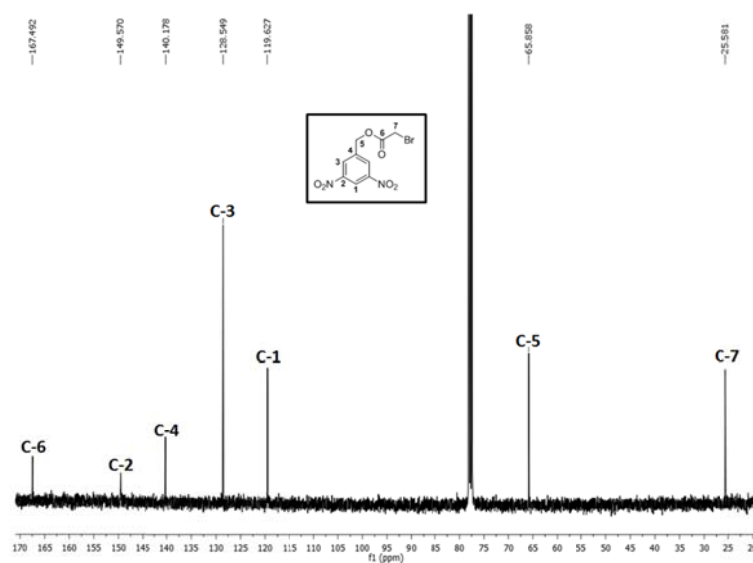


Figura 4.15. Espetro de RMN de ^{13}C de **126**.

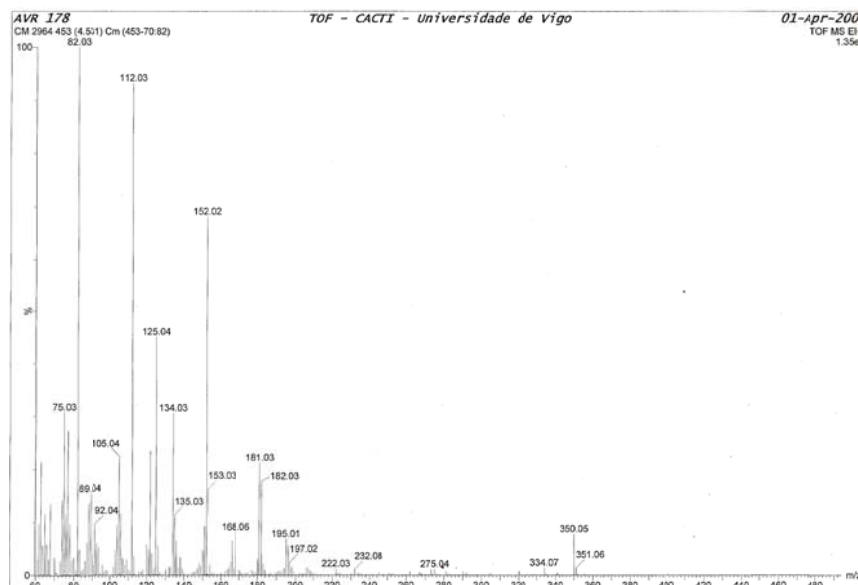
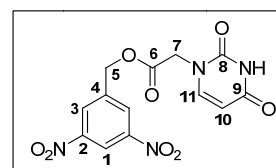


Figura 4.16. Espectro de TOF/MS de **126**.

127. Juntei o composto **126** (200 mg, 0,6 mmol), o uracilo **120** (67 mg, 0,6 mmol) e o K_2CO_3 (83 mg, 0,6 mmol) e deixei a agitar em DMF sob azoto durante 20 horas. No final da reação evaporei o solvente sob alto vácuo e adicionei água e extraí três vezes com acetato de etilo. A purificação do composto foi feito por cromatografia em coluna e o eluente usado foi o éter de petróleo/acetona 3:2 e obteve-se 34 mg de um sólido branco com um rendimento de 15%.



p.f= 167 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3413 (NH amida), 3074, 1761 e 721 (CH Ar), 1711 (C=O éster), 1661 (C=O amida), 1537 e 1464 (CC Ar), 1536 e 1390 (N=O), 1123 (CO éster) e 911 (CN); **RMN 1H** (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 4,67 (s, 2H, H-7), 5,46 (s, 2H, H-5), 5,64 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, H-10), 7,65 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, H-11), 8,69 (d, $J=2,0$ Hz, 2H, H-3), 8,81 (t, $J=2,0$ Hz, 1H, H-1), 11,44 (sl, NH); **RMN ^{13}C** (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 48,7 (C-7), 64,5 (C-5), 101,2 (C-10), 118,3 (C-1), 128,2 (C-3), 140,0 (C-4), 145,8 (C-11), 148,1 (C-2), 151,0 (C-8), 163,7 (C-9), 168,0 (C-6); **TOF/MS** m/z (%): 350 (7,7) $[M + H]^+$, 181 (21,1), 152 (68,1), 134 (30,7), 125 (45,2), 112 (93,3).

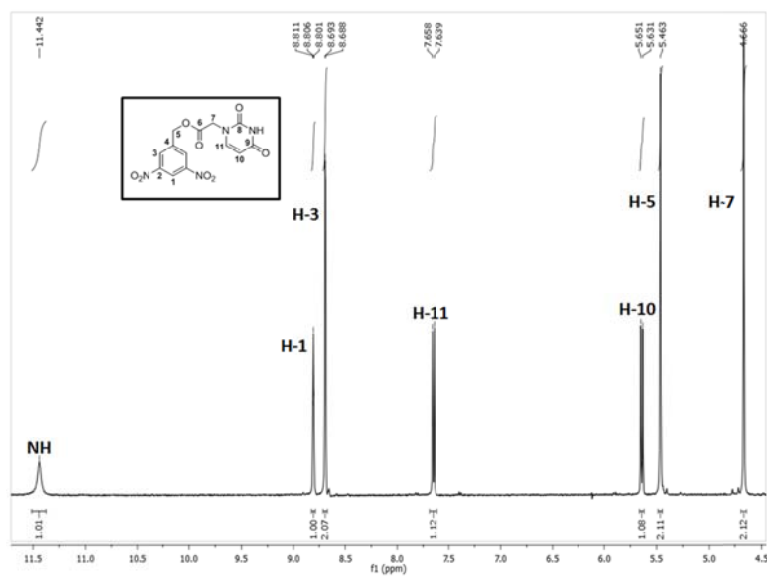


Figura 4.17. Espectro de RMN ¹H de 127.

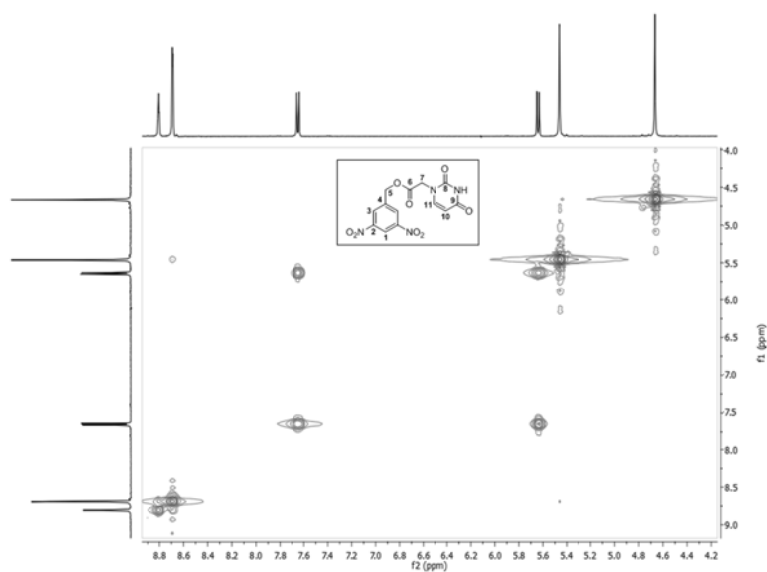


Figura 4.18. Espectro de RMN de ¹³C de 127.

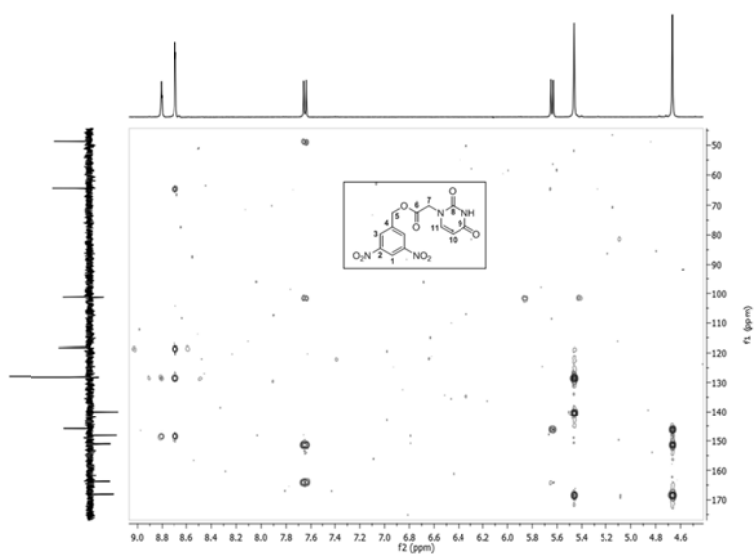


Figura 4.19. Espectro 2D HMBC de **127**.

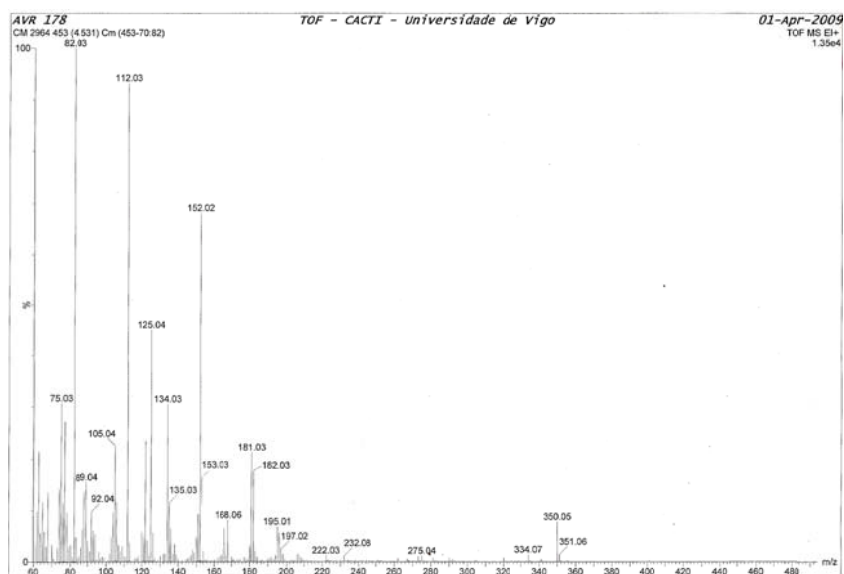
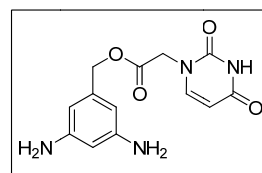


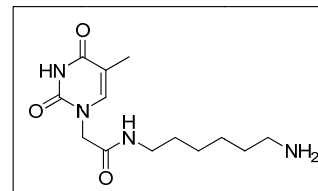
Figura 4.20. Espectro de TOF/MS de **127**.

128. O composto **127** (100 mg, 0,29 mmol) e Pd/C 5% (en) (10 mg) (m/m) em EtOH (5 mL) ficaram sob agitação num reactor parr a ~50 psi numa atmosfera de H₂ durante 1 h. Após verificar-se o final da reacção através de cromatografia de camada fina, a mistura foi



filtrada através de um filtro de celite e o solvente foi evaporado por pressão reduzida até se obter um sólido acastanhado com um rendimento quantitativo.

129. Uma solução contendo o composto **130** (500 mg, 2,7 mmol), HOBt (365 mg, 2,7 mmol) e DCC (555 mg, 2,7 mmol) dissolvidos em DMF (20 mL) deixou-se em agitação durante 1h à t.a. e, posteriormente, adicionou-se uma solução da hexildiamina (1,275 g, 11 mmol) e deixou-se a agitar durante 24 h. Filtrou-se o precipitado que foi lavado várias vezes com MeOH e CH₂Cl₂, obtendo-se assim um sólido branco puro com um rendimento superior a 95%.



p.f.=108 °C; **IV** (KBr, cm⁻¹): ν 3500, (NH amina), 3316 (NH amida), 3022 e 1665 (C=O amida), 2934 e 2851 (CH₃ e CH₂), 1640 (C=C), 1236 (C=N); **ESI/MS** *m/z* (%): 283 (11) [M + H]⁺.

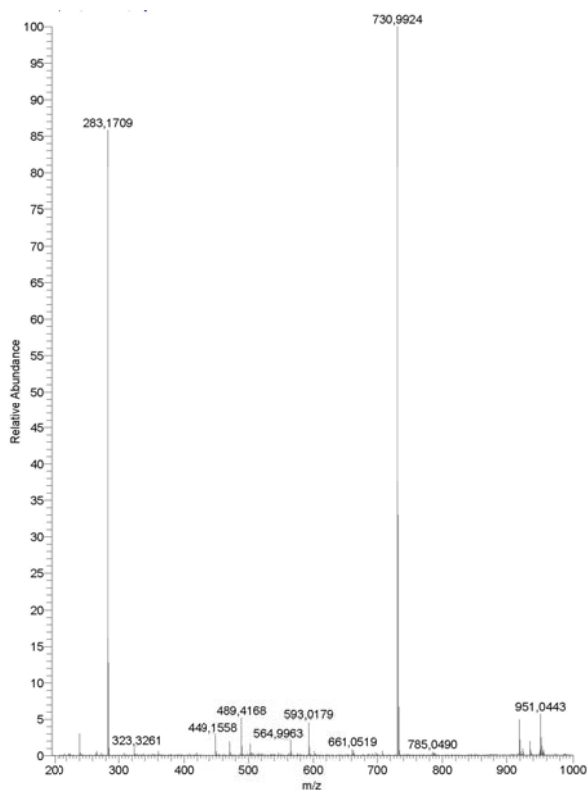
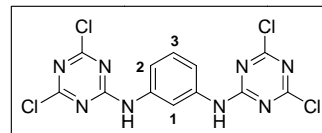


Figura 4.21. Espetro de ESI/MS de **129**.

3a. Seguindo o procedimento utilizado para o trímero **123**, adicionando a benzeno-1,3-diamina (0,360 g, 3,3 mmol) com DIPEA (1,08 g, 8,3 mmol) em THF a uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (1,23g, 6,7 mmol) obteve-se um sólido branco, 1,09 g, que foi



purificado por cromatografia de coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetato de etilo 4:1 (v/v), com um rendimento de 81%.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 298 K): δ 7,48 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, H-3), 7,62 (dd, $J=8,0$ Hz e $J=2,2$ Hz, 2H, H-2), 8,18 (t, $J=2,2$ Hz, 1H, H-1).

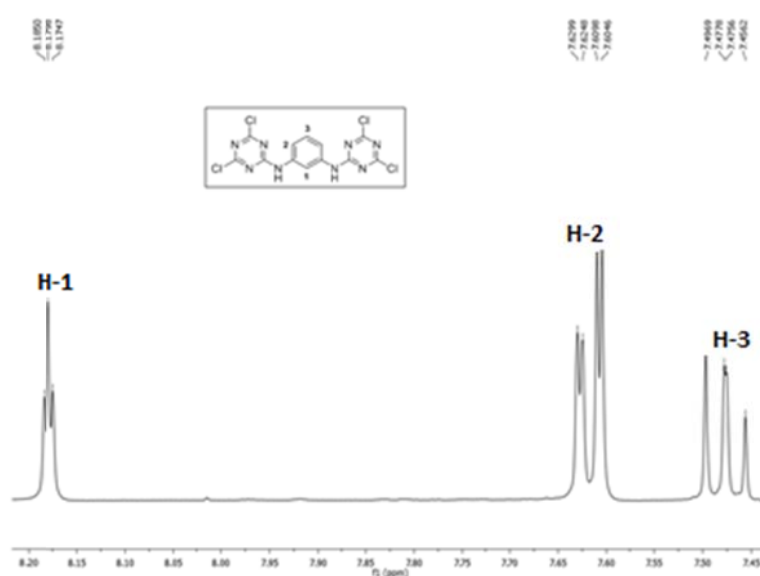
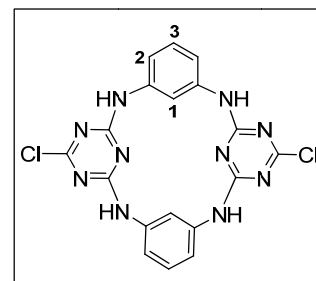


Figura 4.22. Espectro de RMN de ^1H de **3a**.

4aa. Este recetor foi sintetizado usando o procedimento anterior descrito em que se adicionou N^1,N^3 -bis(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina **3a** (404 mg, 1 mmol) e benzeno-1,3-diamina **1a** (108 mg, 1 mmol) a uma solução de DIPEA (0,42 mL, 2,4 mmol) e deixou-se sob agitação a refluxo



durante 48 h. Formaram-se 250 mg de um precipitado branco que foi filtrado e através de caracterização espectroscópica verificou-se ser o macrociclo puro pretendido, com um rendimento de 57%.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 6,81 (dd, $J=8,0$ e $2,0$ Hz, 4H, H-2), 7,23 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, H-3), 7,77 (s, 2H, H-1), 10,0 (s, 4NH).

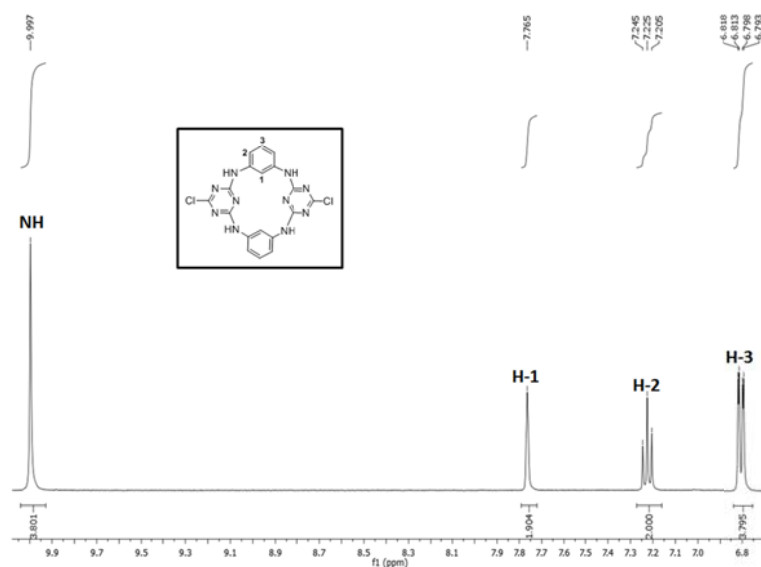
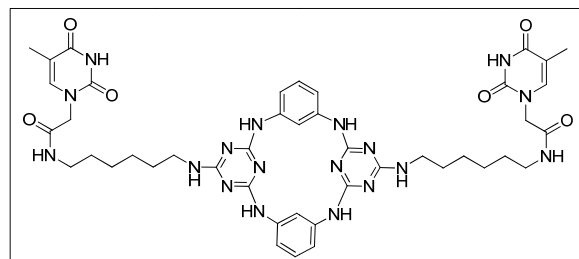


Figura 4.23. Espectro de RMN de ^1H de **4aa**.

116. Deixou-se a solução contendo a amina **129** (282 mg, 1mmol) e K_2CO_3 (1,23 g, 9 mmol) em DMF a 70°C a agitar durante aproximadamente meia hora. Posteriormente, adicionou-se o macrociclo



4aa (220 mg, 0,5 mmol) lentamente à solução e deixou-se a agitar durante a noite. Evaporou-se o solvente em alta pressão e lavou-se o produto com água, MeOH, CH_3Cl .

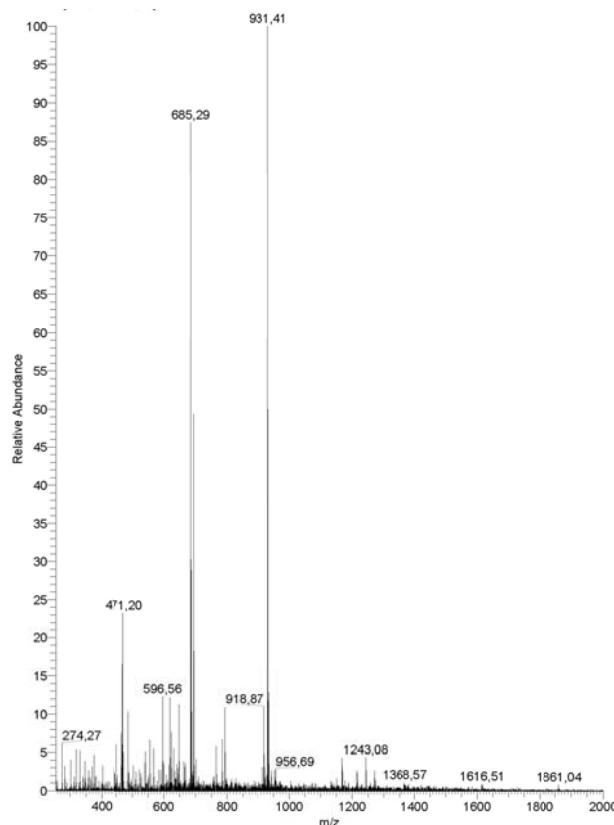
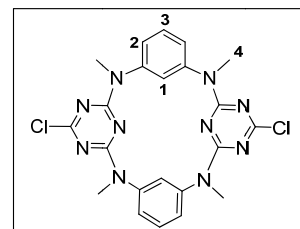


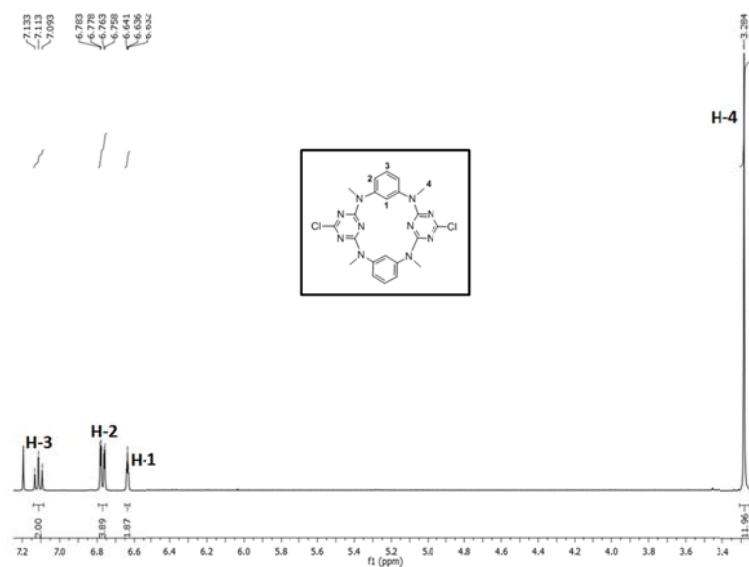
Figura 4.24. Espectro de ESI/MS de **116**.

4bb. A uma solução de macrociclo **4aa** (200 mg, 0,46 mmol) com Cs_2CO_3 (626 mg, 4,6 mmol) em acetonitrilo a 50 °C adicionou-se MeI (230 μL , 3,68 mmol) e deixou-se sob agitação durante a noite até o macrociclo inicial ter reagido por completo. O solvente foi evaporado e adicionou-se uma solução

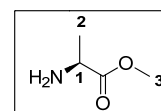


saturada de NH_4Cl sendo o produto extraído três vezes com CHCl_3 . Obteve-se 140 mg de um produto branco após purificação através de cromatografia de coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetona 3:1 (v/v), com um rendimento de 62%. Obtiveram-se cristais do produto através da evaporação lenta do clorofórmio.

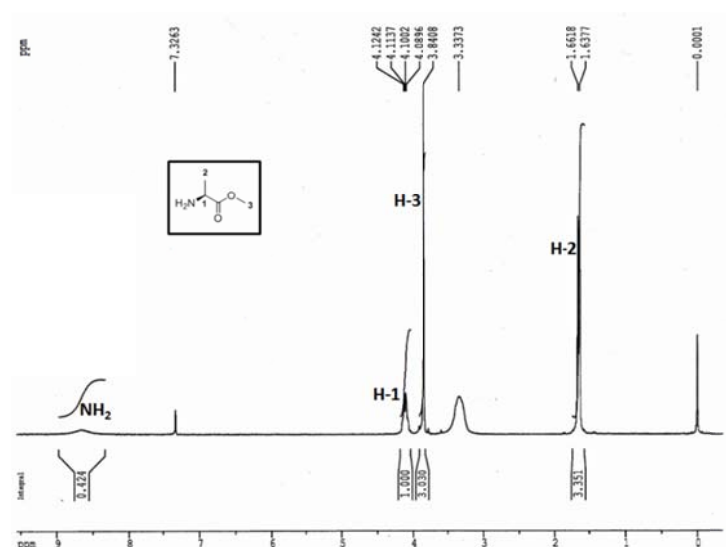
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 3,28 (s, 12H, H-4), 6,64 (sl, 2H, H-1), 7,66 (dd, $J=7,9$ Hz e 2,0 Hz, 4H, H-2), 7,11 (t, $J=7,9$ Hz, 2H, H-3).


 Figura 4.25. Espectro de RMN de ^1H de **4bb**.

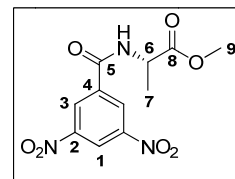
132. A uma solução em gelo de L-alanina (2 g, 11 mmol) em MeOH (12 mL) adicionou-se lentamente SOCl_2 (2,2 mL, 15,41 mmol). A mistura reacional ficou sob refluxo durante 3 h e deixou-se mais 45 h à t.a.. [7] Removeu-se o solvente e o produto foi lavado três vezes com tolueno seco e obtiveram-se 2,31 g de um sólido branco com um rendimento superior a 90%.



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 e 1 gota de MeOD, 298 K, TMS): δ 1,65 (d, $J=7,2$ Hz, 3H, H-2), 3,84 (s, 3H, H-3), 4,10 (q, $J=7,2$ Hz, 1H, H-1), 8,65 (sl, NH_2).


 Figura 4.26. Espectro de RMN de ^1H de **132**.

133. Adicionou-se uma mistura de cloreto 3,5-dinitrobenzoílo **131** (1,150 g, 5 mmol) e óxido de propileno (1,05 mL, 15 mmol) a uma solução do **132** (515 mg, 5 mmol) em THF seco sob uma atmosfera de azoto e deixou-se em agitação à t.a. durante 2 h. [8, 9]



Posteriormente, o solvente foi evaporado e o produto foi purificado através de cromatografia de coluna usando o eluente éter de petróleo/acetona 3:1 (v/v), obtendo-se um composto branco (466 mg) com um rendimento 70%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 1,54 (d, $J=7,5$ Hz, 3H, H-7), 3,81 (s, 3H, H-9), 4,81 (quint, $J=7,5$ Hz e 7,2 Hz, 1H, H-6), 7,65 (d, $J=7,2$ Hz, NHC=O), 8,86 (d, $J=2,0$ Hz, 2H, H-3), 9,08 (sl, 1H, H-1).

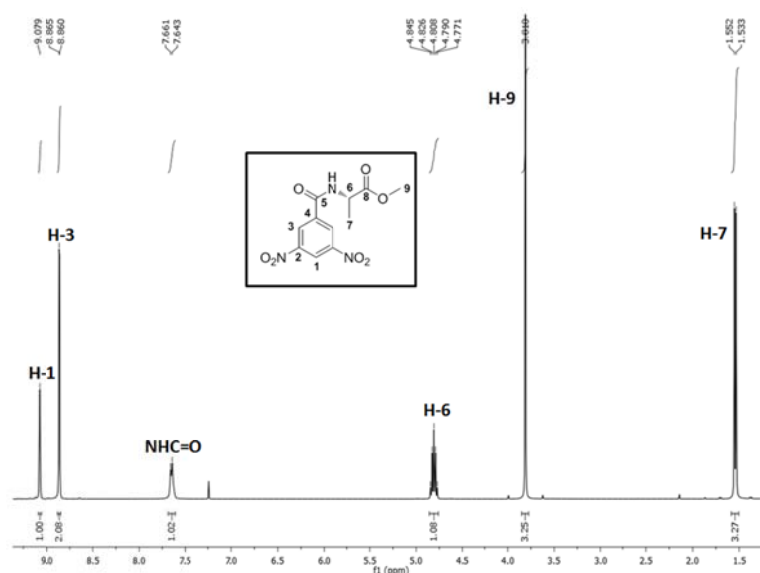
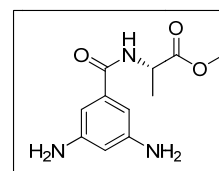
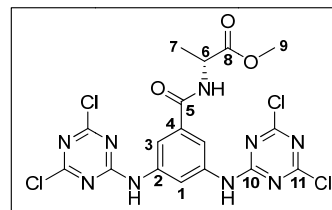


Figura 4.27. Espetro de RMN de ^1H de **133**.

134. Uma mistura do composto **133** (465,5 mg, 1,57 mmol) com 10% (m/m) Pd/C (47 mg) em EtOH (16 mL) foi agitada num reactor parr a ~50 psi numa atmosfera de H_2 durante 1 h. Após verificar-se o final da reacção através de cromatografia de camada fina, a mistura foi filtrada através de um filtro de celite e o solvente foi evaporado por pressão reduzida até se obter um sólido amarelo acastanhado (368 mg). O produto foi usado na reacção seguinte sem purificação prévia com um rendimento superior a 90%.



135. Adicionou-se gota-a-gota uma mistura de **134** (368 mg, 1,55 mmol) e DIPEA (0,7 mL, 4 mmol) em THF (15 mL) a uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **2** (570 mg, 3,1 mmol) em THF (10 mL) arrefecida num banho de gelo a 0 °C e



e manteve-se a reacção a agitar a esta temperatura por mais 2h. O sal de DIPEA foi removido por filtração e o crude foi concentrado sob vácuo. Após purificação por coluna cromatográfica usando uma mistura de éter de petróleo/acetona 1:1 (v/v) como eluente obteve-se um sólido branco (497 mg) com um rendimento de 60%.

$[\alpha]_D^{20} +1,05$ ($c=0,017$; acetona); p.f.= 294 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3267 (NH), 3109 (CH Ar), 1725 (C=O éster), 1647 (C=O amida), 1600, 1534 e 1459 (CC Ar), 1241 e 852 (CCl), 1184 (C-O éster); **RMN ^1H** (400 MHz, acetona- d_6 , 298 K): δ 1,39 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, H-7), 3,66 (s, 3H, H-9), 4,48 (quint, $J=6,2$ Hz e 6,8 Hz, 1H, H-6), 7,86 (d, $J=1,6$ Hz, 2H, H-3) 8,06 (sl, 1H, H-1), 8,84 (d, $J=6,8$ Hz, NHC=O), 11,37 (s, 2NH); **RMN ^{13}C** (100 MHz, acetona- d_6 , 298 K): δ 16,7 (C-7), 48,3 (C-6), 52,0 (C-9), 117,8 (C-3), 135,5 (C-4), 137,4 (C-2), 164,1 (C-11), 165,7 (C-5), 169,0 (C-1), 169,8 (C-10), 173,0 (C-8); **ESI/MS m/z (%)**: 532 (79) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}$; 534 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 536 (8) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 538 (8) $[\text{M} + \text{H} + 6]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; **HR-ESI/MS (m/z)**: calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{N}_9\text{O}_3 + \text{H}]^+$, 531,99682; observado, 531,99455; $|\text{erro}|=4,3$ ppm.

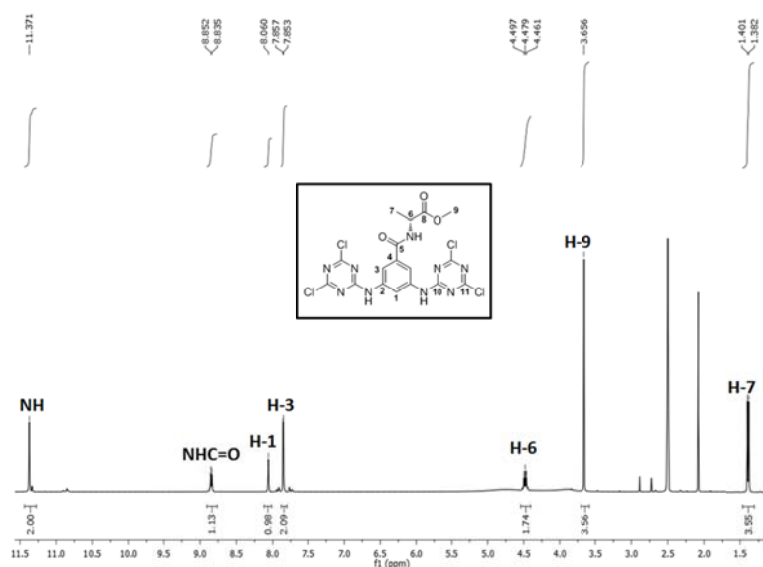


Figura 4.28. Espetro de RMN de ^1H de **135**.

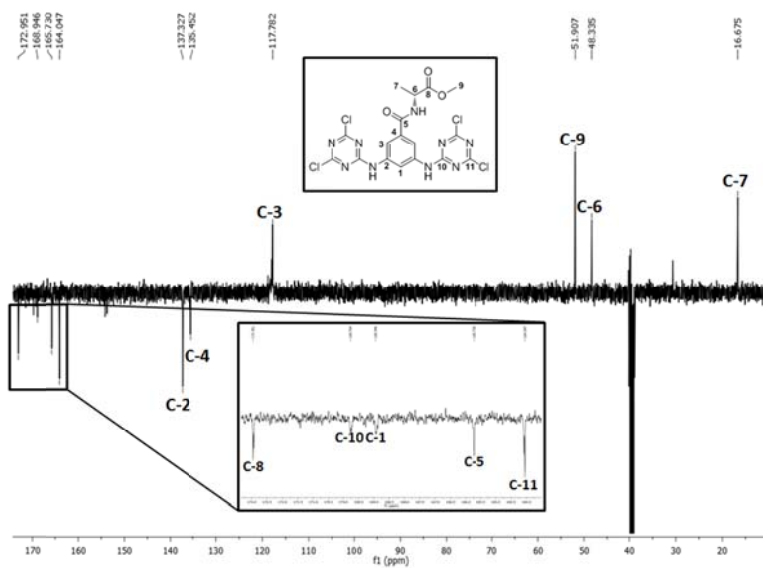


Figura 4.29. Espectro de RMN de ^{13}C de 135.

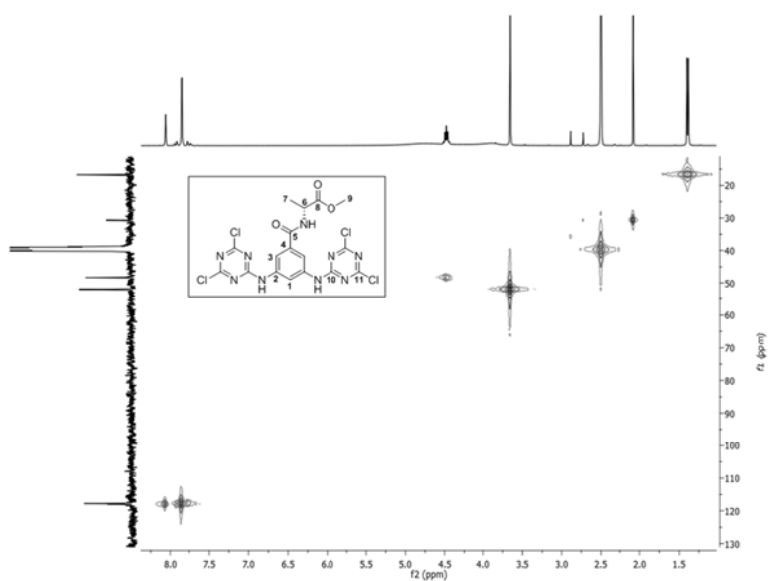


Figura 4.30. Espectro 2D HMQC de 135.

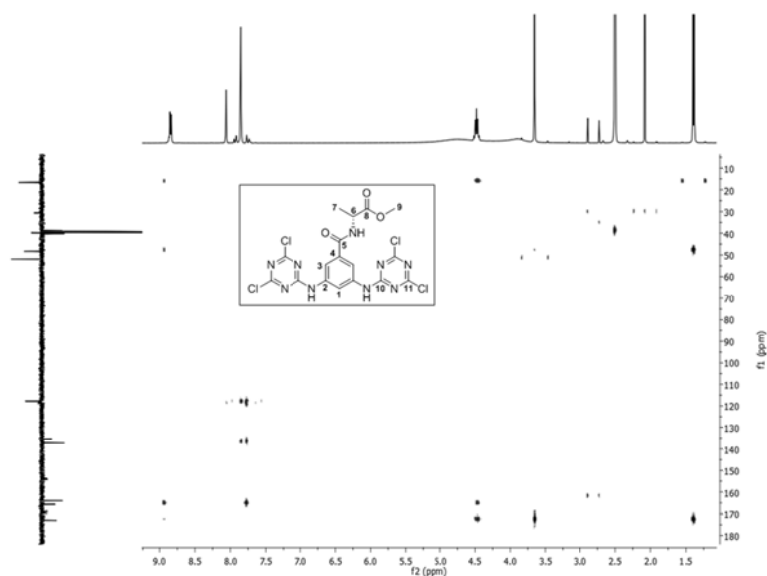


Figura 4.31. Espectro 2D HMBC de **135**.

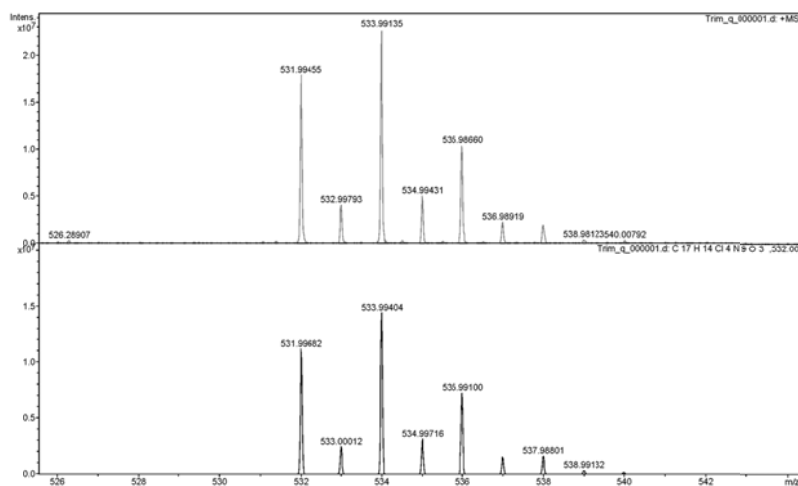


Figura 4.32. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **135**.

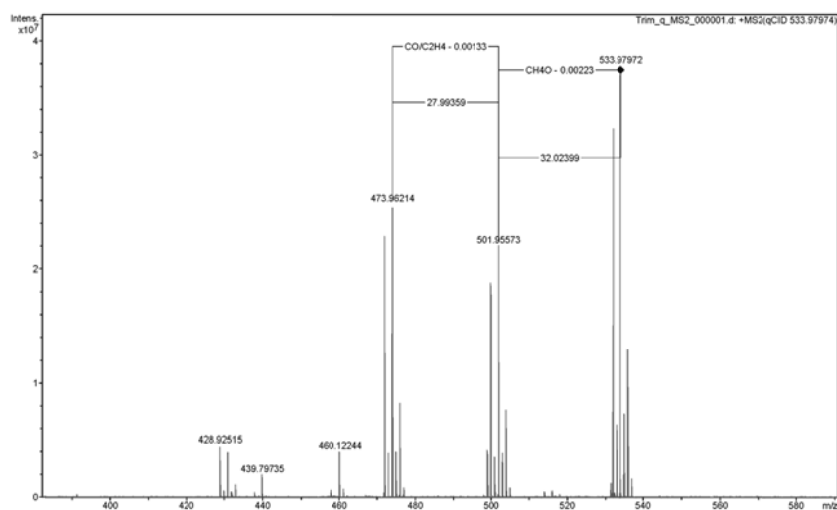
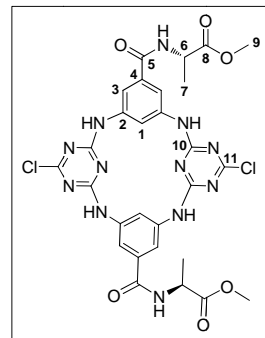


Figura 4.33. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **135**.

AC2A. Soluções de **134** (237 mg, 1 mmol) em acetona (90 mL) e de trímero quiral **135** (533 mg, 1 mmol) em acetona (90 mL), em ampolas de adição separadas, foram adicionadas simultaneamente, gota-a-gota, a uma solução de DIPEA (0,42 mL, 2,4 mmol) em acetona (200 mL) sob refluxo durante 8 h aproximadamente. A mistura reaccional foi deixada sob agitação a refluxo durante 48 h até os materiais de partida sejam consumidos. O solvente foi evaporado e obteve-se um sólido branco (279 mg) por precipitação com DMF e acetona com um rendimento de 40%, sendo posteriormente cristalizado em DMSO.



$[\alpha]_D^{20} +94,55$ ($c=0,022$; DMSO); p.f. >350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3263 (NH), 3070 (CH Ar), 1733 (C=O éster), 1654 (C=O amida), 1600, 1534 e 1458 (CC Ar), 1545 (CN Ar), 1395 (CN amida), 1288, 1224 e 807 (C-Cl), 1177 (C-O éster); **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 1,34 (d, $J=7,2$ Hz, 6H, H-7), 3,61 (s, 6H, H-9), 4,41 (quint, $J=6,8$ Hz e 7,2 Hz, 2H, H-6), 7,30 (d, $J=2,4$ Hz, 4H, H-3), 7,80 (sl, 2H, H-1), 8,73 (d, $J=6,8$ Hz, 2H, NHC=O), 10,06 (s, 4NH); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 16,8 (C-7), 48,5 (C-6), 52,1 (C-9), 119,3 (C-3), 123,3 (C-1), 134,8 (C-4), 137,8 (C-2), 164,6 (C-10), 165,4 (C-5), 168,2 (C-11), 172,9 (C-8); **ESI/MS** m/z (%): 697 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}$; 699 (68) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 701 (9) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{37}\text{Cl}$; **HR-ESI/MS** (m/z): calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{O}_6 + \text{H}]^+$, 697,15481; observado, 697,15259; $|\text{erro}|=3,2$ ppm.

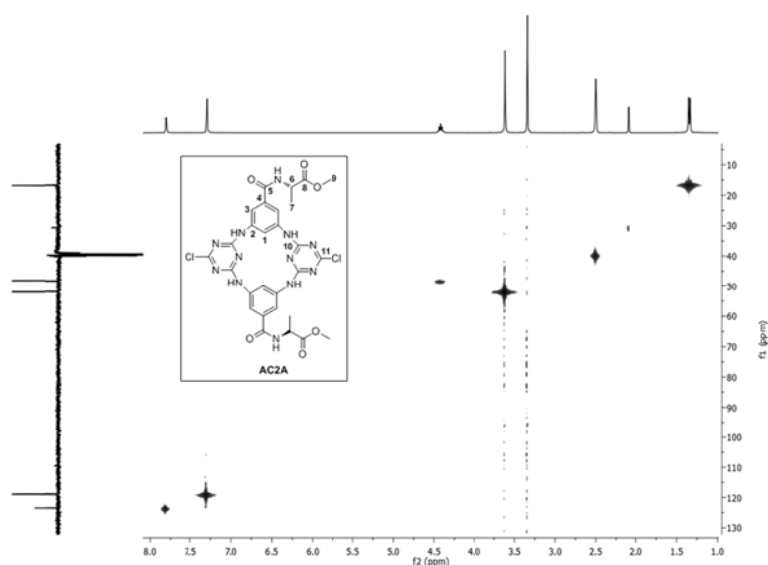


Figura 4.34. Espectro 2D HMQC de **AC2A**.

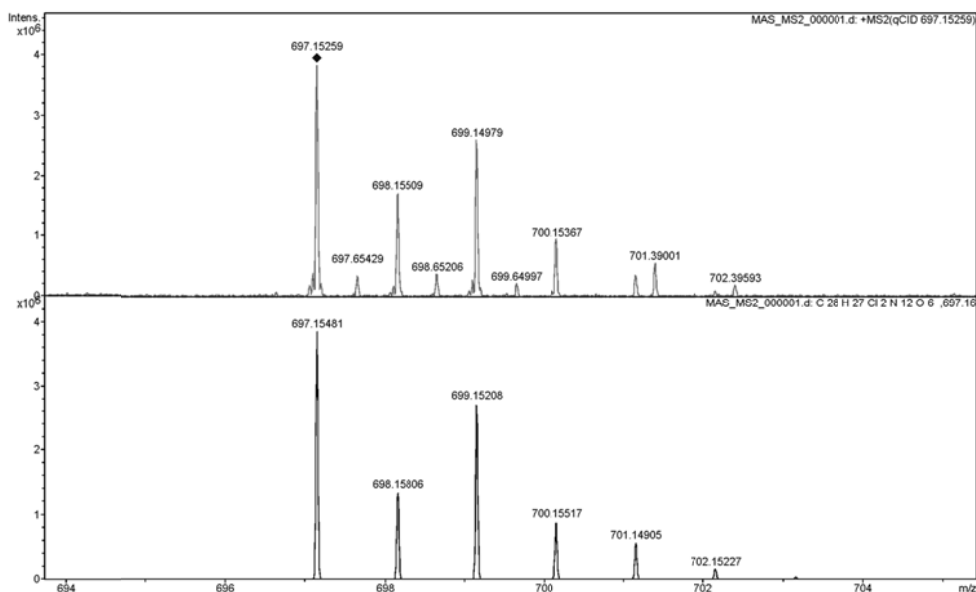


Figura 4.35. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **AC2A**.

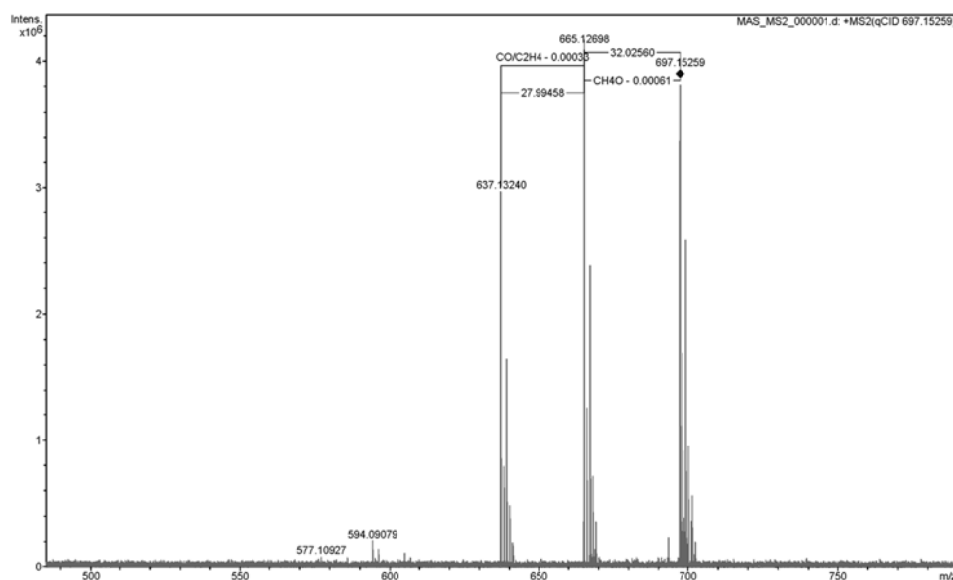
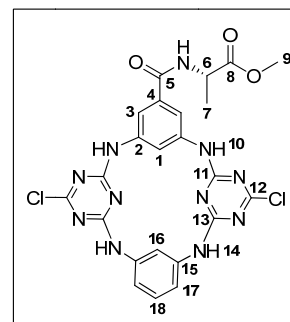


Figura 4.36. Espectro de HR-ESI/MS de **AC2A**.

AC1A. O macrociclo foi sintetizado usando o procedimento anterior mas através de duas vias de síntese. Na via a) juntaram-se soluções de N^1,N^3 -bis(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)benzeno-1,3-diamina **3a** (403 mg, 1 mmol) com **134** (237 mg, 1 mmol) a uma solução de DIPEA (0,42 mL, 2,4 mmol) para formar o recetor (284 mg) como um sólido branco com um rendimento de 50%.



Na via b) juntaram-se soluções de trímero quiral **135** (533 mg, 1 mmol) com benzeno-1,3-diamina **1a** (108 mg, 1 mmol) a uma solução de DIPEA (0,42 mL, 2,4 mmol) para formar o recetor (182 mg) como um sólido branco com um rendimento de 32%.

$[\alpha]_D^{20} +2,86$ ($c=0,022$; DMSO); p.f. >350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}) ν 3281 (NH), 3070 (CH Ar), 1731 (C=O éster), 1664 (C=O amida), 1600, 1589 e 1458 (CC Ar), 1545 (CN Ar), 1396 (CN amida), 1293 e 806 (CCl), 1179 (C-O éster); **RMN** ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 1,35 (d, $J=7,1$ Hz, 3H, H-7), 3,62 (s, 3H, H-9), 4,43 (quint, $J=6,8$ Hz e 7,1 Hz, 1H, H-6), 6,79 (dd, $J=8,0$ e 2,4 Hz, 2H, H-17), 7,22 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, H-18), 7,31 (d, $J=2,4$ Hz, 2H, H-3), 7,73 (sl, 1H, H-16), 7,84 (sl, 1H, H-1), 8,74 (d, $J=6,8$ Hz, NHC=O), 9,99 (s, 2H, H-14), 10,06 (s, 2H, H-10); **RMN** ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ 17,0 (C-7), 48,6 (C-6), 52,2 (C-9), 118,6 (C-16), 119,0 (C-3), 119,2 (C-17), 123,5 (C-1), 129,2 (C-18), 135,1 (C-4), 138,1 (C-2), 138,1 (C-15), 164,5 (C-11), 165,0 (C-13), 165,7 (C-5), 168,4 (C-12), 173,2 (C-8); **TOF/MS** m/z (%): 568 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}$; 570 (65) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 572 (11) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{37}\text{Cl}$; **HR-ESI/MS** (m/z): calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_{11}\text{O}_3 + \text{H}]^+$, 568,11222; observado, 568,11662; $|\text{erro}|=7,8$ ppm.

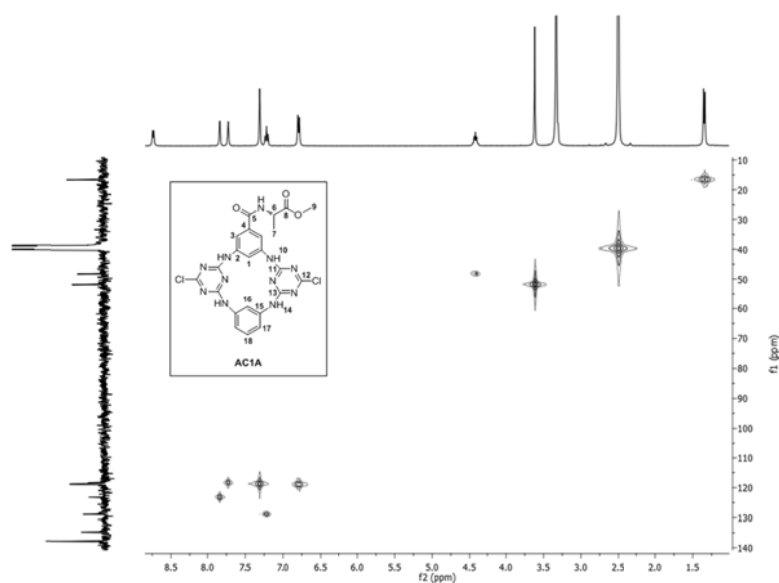


Figura 4.37. Espectro 2D de HMQC de **AC1A**.

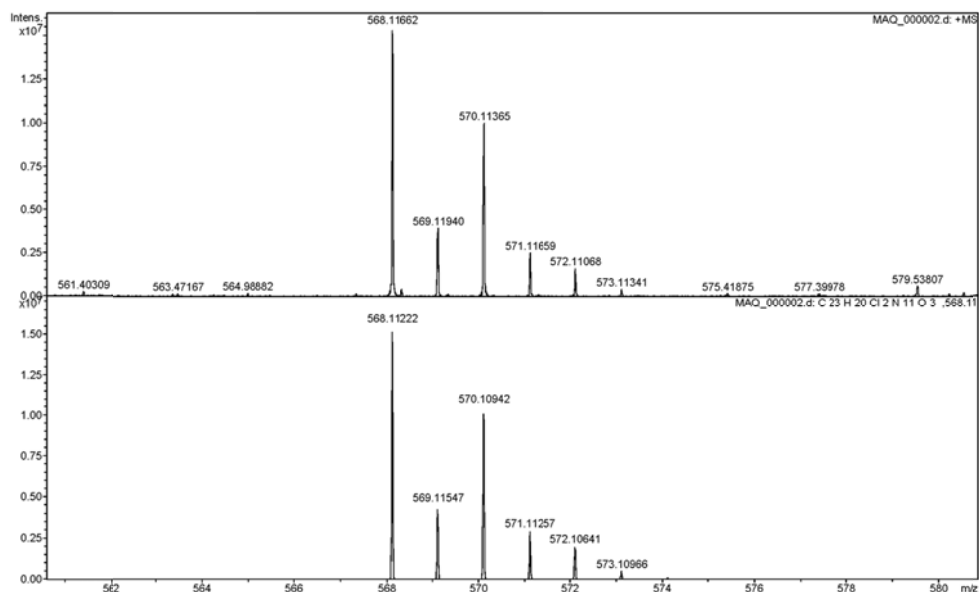


Figura 4.38. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **AC1A**.

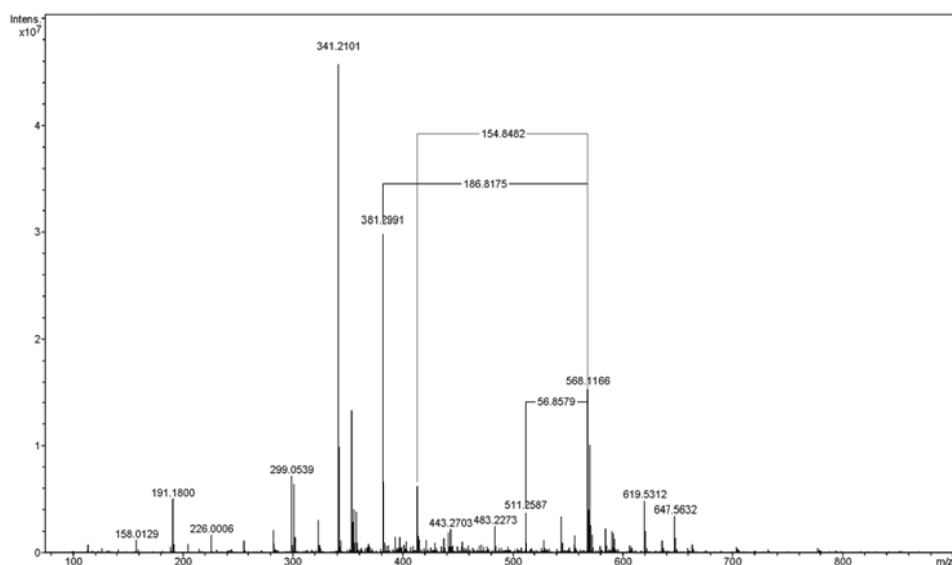
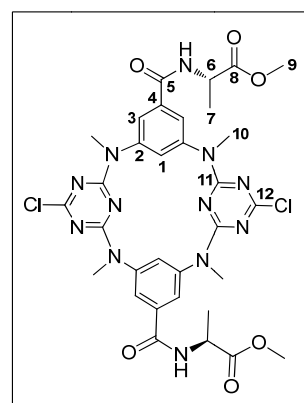


Figura 4.39. Espectro de HR-ESI/MS de **AC1A**.

Composto Me₄AC2A. A uma solução de macrociclo **AC2A** (100 mg, 0,14 mmol) com Cs₂CO₃ (190 mg, 1,4 mmol) em acetonitrilo a 50 °C, adicionou-se MeI (70 μL, 1,12 mmol) e deixou-se sob agitação por 2 h até o macrociclo inicial ter reagido por completo. O solvente foi evaporado e adicionou-se



uma solução saturada de NH_4Cl sendo o produto extraído três vezes com acetato de etilo. Obteve-se um produto branco (57 mg) com um rendimento de 52 % após purificação através de cromatografia de coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetona 2:1 (v/v). Obtiveram-se cristais do produto através da evaporação lenta do clorofórmio e também a partir do DMSO.

$[\alpha]_D^{20} +7,88$ (0,022; acetona); p.f. >350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3320 (NH amida), 1738 (C=O éster), 1656 (C=O amida), 1572, 1495 e 1457 (CC Ar), 1551 (CN Ar), 1402 (CN amida), 1282 e 802 (C-Cl), 1216 (C-O éster); **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 1,51 (d, $J=7,1$ Hz, 6H, H-7), 3,37 (s, 12H, H-10), 3,78 (s, 6H, H-9), 4,64 (quint, $J=6,7$ Hz e 7,1 Hz, 2H, H-6), 6,59 (d, $J=6,7$ Hz, 2NHC=O), 6,87 (s, 2H, H-1), 7,24 (s, 2H, H-3), 7,28 (s, 2H, H-3); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 18,4 (C-7), 38,1 (C-10), 48,9 (C-6), 52,8 (C-9), 124,9 (C-3), 125,3 (C-3), 130,6 (C-1), 137,1 (C-4), 145,6 (C-2), 165,5 (C-11), 165,9 (C-5), 170,0 (C-12), 173,6 (C-8). **ESI/MS** m/z (%): 753 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}$; 754 (27) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 756 (15,5) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{37}\text{Cl}$; **HR-ESI/MS** (m/z): calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{O}_6 + \text{H}]^+$, 753,21013; observado, 753,21393; $|\text{erro}|=4,7$ ppm.

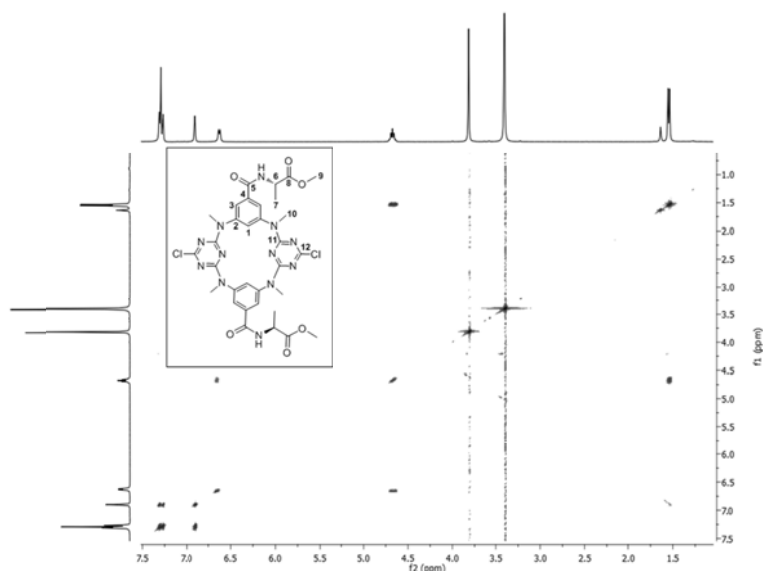


Figura 4.40. Espetro 2D de COSY de **Me₄AC2A**.

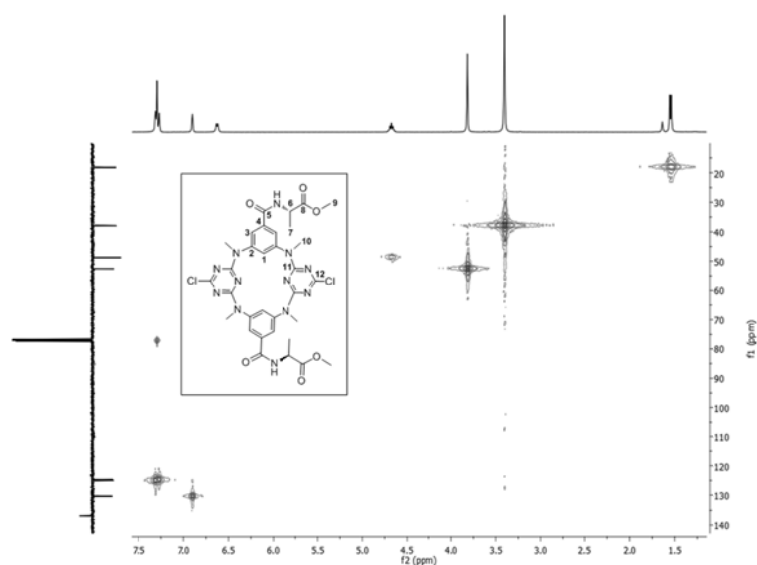


Figura 4.41. Espectro 2D de HMQC de Me₄AC₂A.

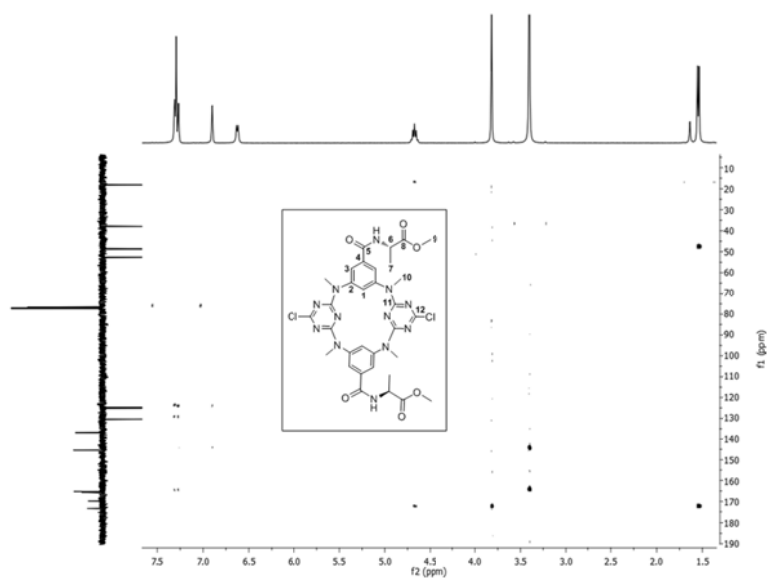


Figura 4.42. Espectro 2D de HMBC de Me₄AC₂A.

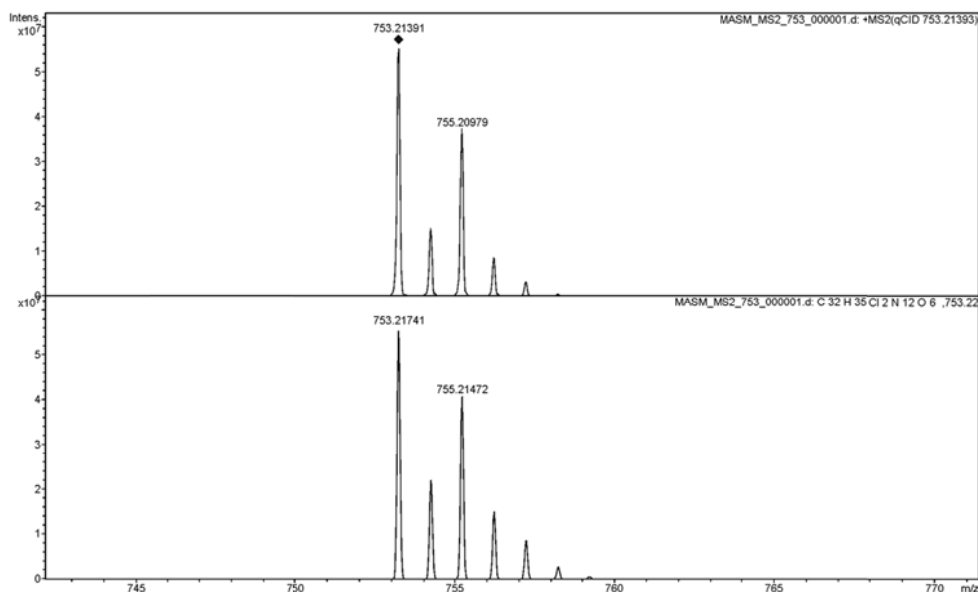


Figura 4.43. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **Me₄AC2A**.

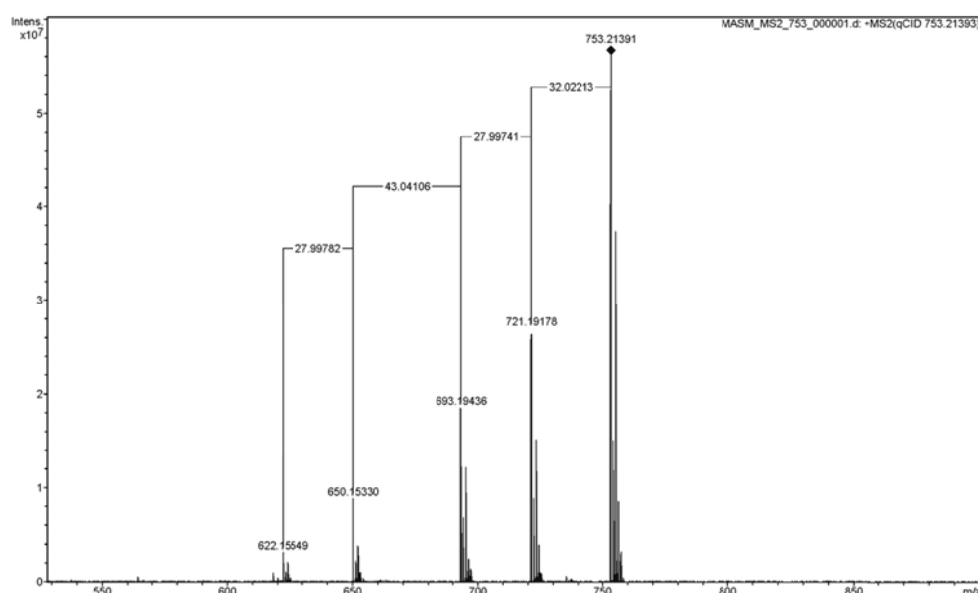
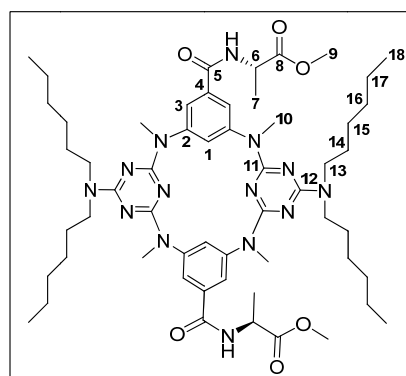


Figura 4.44. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **Me₄AC2A**.

Me₄AC2Adha. Deixou-se uma mistura de di-hexilamina (32 μ L, 0,13 mmol) e K_2CO_3 (169 mg, 1,22 mmol) em DMF (0,5 mL) a 70 $^{\circ}C$ a agitar durante meia hora. Seguidamente, adicionou-se lentamente uma solução de macrociclo **Me₄AC2A** (50 mg, 0,07 mmol) em DMF (1,5 mL) e deixou-se em agitação durante a noite. No



final da reação juntou-se água à mistura e extraiu-se três vezes com éter etílico, secou-se e concentrou-se o produto. Purificou-se o composto através de cromatografia de coluna com o eluente éter de petróleo/acetona 5:1 e obteve-se 43 mg de um sólido branco com um rendimento de 61%.

$[\alpha]_D^{20} + 5,96$ ($c=0,021$; CHCl_3); p.f. $> 350^\circ\text{C}$; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3414 (NH amida), 2995 (CH Ar), 2828 e 2856 (CH_3 e CH_2), 1746 (C=O éster), 1646 (C=O amida), 1550, 1482 e 1431 (CC Ar), 1555 (CN Ar), 1395 (CN amida), 1102 (C-O éster); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 0,89 (sl, 12H, H-18), 1,33 (sl, 24H, H-15, H-16, H-17), 1,46 (d, $J=8,0$ Hz, 6H, H-7), 1,63 (sl, 8H, H-14), 3,29 (s, 12H, H-10), 3,54 (t, $J=8,0$ Hz, 8H, H-13), 3,75 (s, 6H, H-9), 4,65 (quint, $J=4,0$ Hz e $J=8,0$ Hz, 2H, H-6), 6,78 (d, $J=4,0$ Hz, 2H, NHC=O), 6,98 (s, 2H, H-1), 7,25 (sl, 2H, H-3); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 14,1 (C-18), 18,2 (C-7), 22,7 (C-17), 26,8 (C-16), 28,0 (C-14), 31,8 (C-15), 37,9 (C-10), 47,0 (C-13), 48,6 (C-6), 52,5 (C-9), 123,7 (C-3), 132,2 (C-1), 135,7 (C-4), 146,4 (C-11), 146,6 (C-12), 165,0 (C-2), 165,9 (C-5), 165,8 (C-8); **HR-ESI/MS** (m/z): calculado para $[\text{C}_{56}\text{H}_{86}\text{N}_{14}\text{O}_6 + \text{H}]^+$, 1051,6934; observado, 1051,6935; $|\text{erro}|=0,1$ ppm.

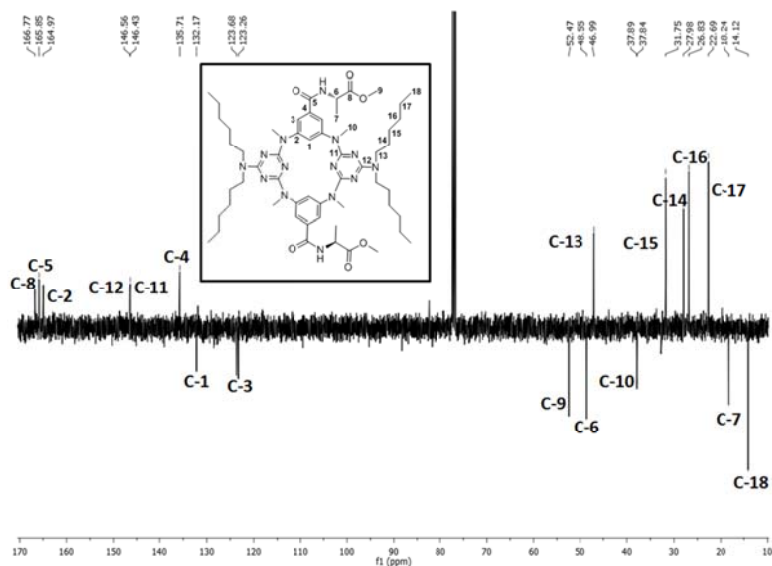


Figura 4.45. Espetro de RMN de ^{13}C de **Me₄AC₂Adha**.

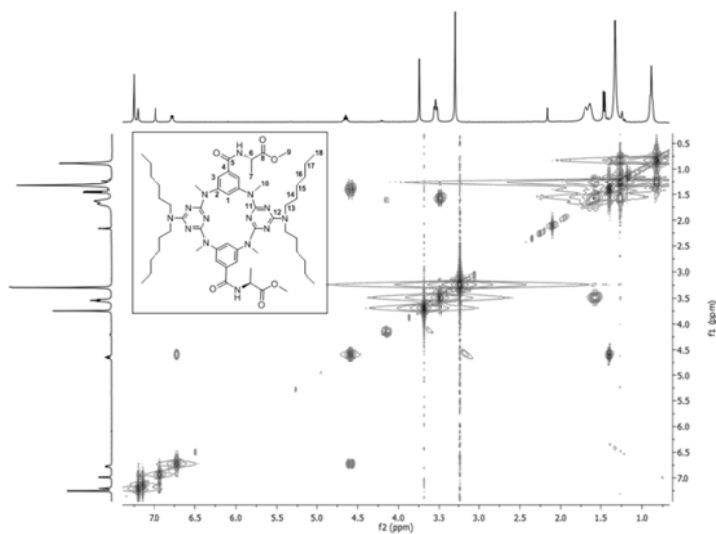


Figura 4.46. Espectro 2D de COSY de **Me₄AC2Adha**.

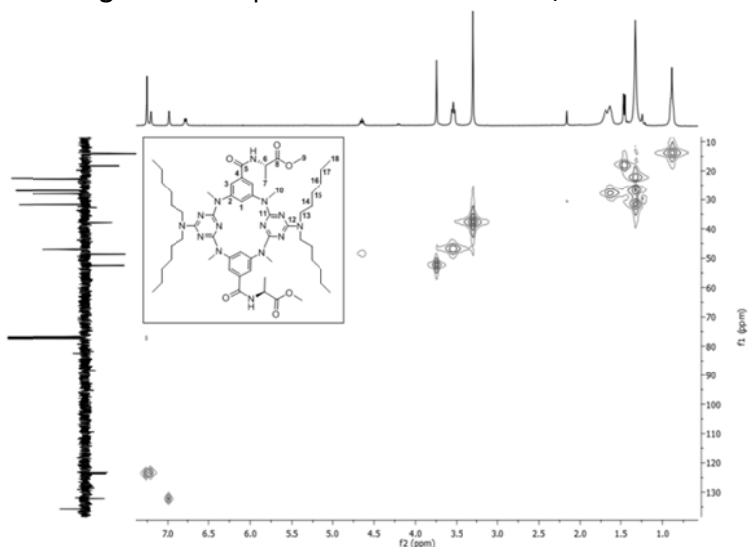


Figura 4.47. Espectro 2D de HMQC de **Me₄AC2Adha**.

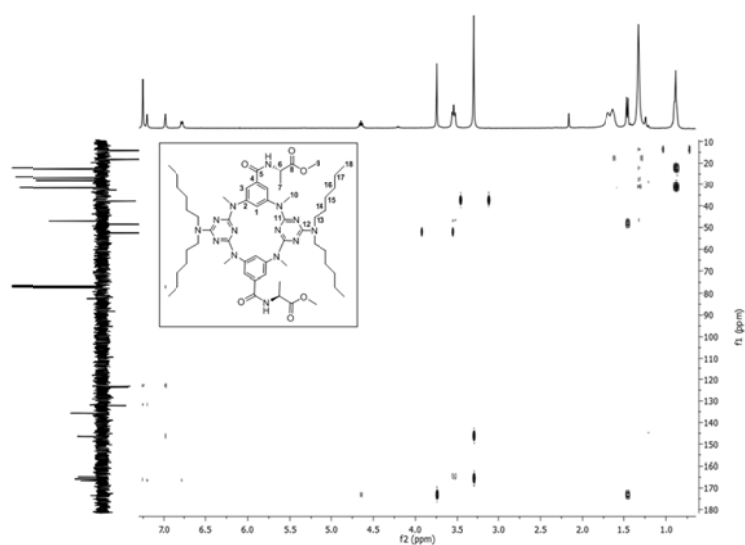


Figura 4.48. Espectro 2D de HMBC de **Me₄AC2Adha**.

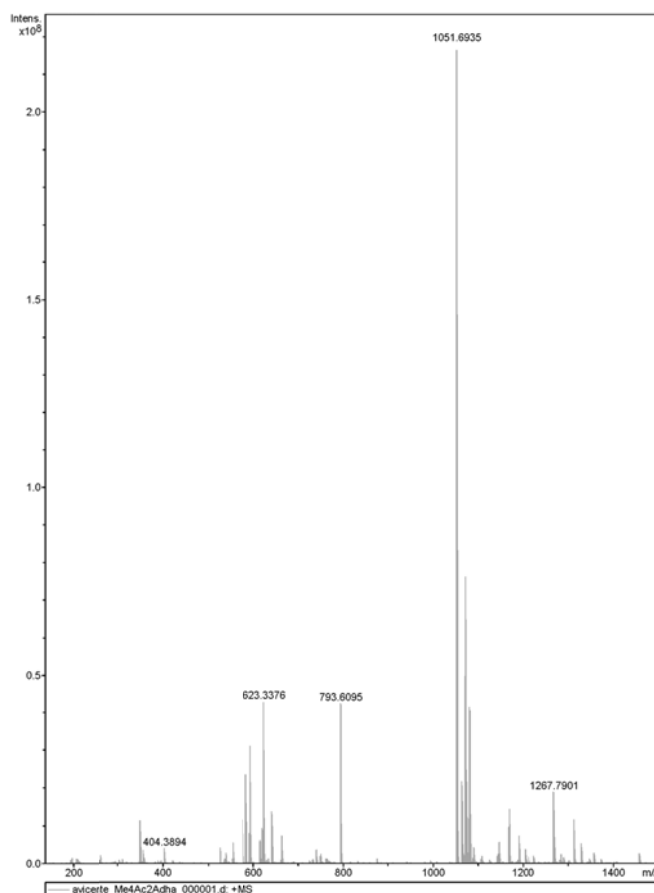
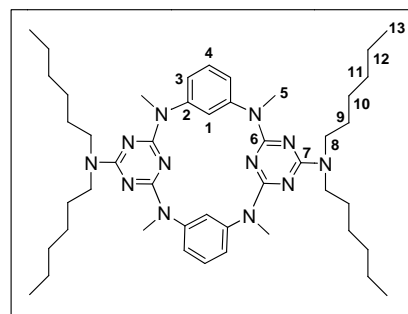


Figura 4.49. Espectro de HR-ESI/MS de **Me₄AC2Adha**.

Me₄MCdha. Deixou-se uma mistura de di-hexilamina (47 μ L, 0,19 mmol) e K_2CO_3 (241 mg, 1,74 mmol) em DMF a 70 °C a agitar durante meia hora e seguidamente, adicionou-se lentamente uma solução de macrociclo **4bb** (50 mg, 0,10 mmol) em DMF e deixou-se reagir durante a noite. No final da reação



juntou-se água à mistura e extraiu-se três vezes com éter etílico, secou-se e concentrou-se o produto. Purificou-se o composto através de cromatografia de coluna com o eluente éter de petróleo/acetona 5:1 e obteve-se 60 mg de um produto branco com um rendimento de 75%. Obtiveram-se cristais através da evaporação lenta em DMSO.

p.f. > 350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): 2957 (CH Ar), 2924 e 2853 (CH₃ e CH₂), 1594, 1540, 1486 (CC Ar), 1543 (CN Ar); **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K, TMS): δ 0,89 (t, $J=8,0$ Hz, 12H, H-13),

1,33 (m, 12H, H-12,H-11,H-10), 1,63 (sl, 8H, H-9), 3,29 (s, 12H, H-5), 3,56 (t, $J=8,0$ Hz, 8H, H-8), 6,80 (s, 2H, H-1), 6,81 (dd, $J=8,0$ Hz, $J=12$ Hz, 4H, H-3), 7,10 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, H-4); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 14,3 (C-13), 22,8 (C-12), 27,0 (C-11), 28,2 (C-9), 31,9 (C-10), 37,8 (C-5), 47,0 (C-8), 125,0 (C-3), 128,6 (C-1), 129,1 (C-4), 146,6 (C-2), 165,2 (C-7), 166,1 (C-6); **HR-ESI/MS** (m/z): calculado para $[\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{N}_2 + \text{H}]^+$, 793,6082; observado, 793,6059; $|\text{erro}|=2,9$ ppm.

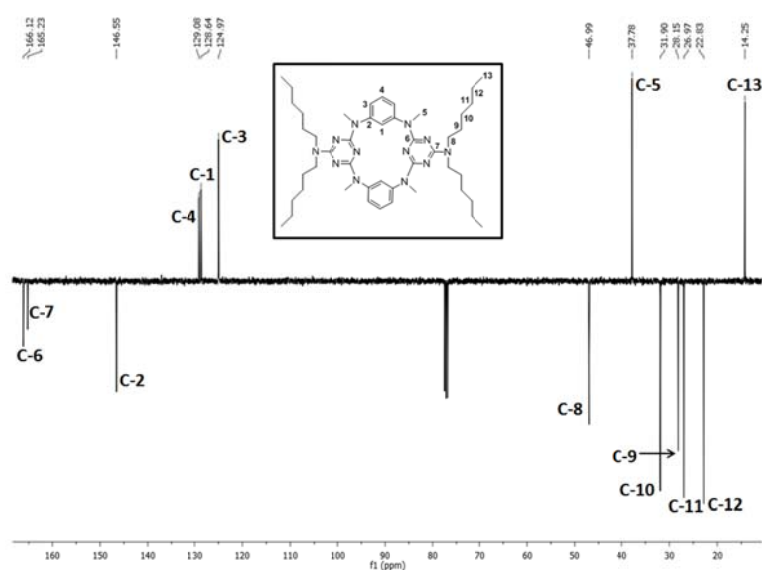


Figura 4.50. Espectro de RMN de ^{13}C de **Me₄MCdha**.

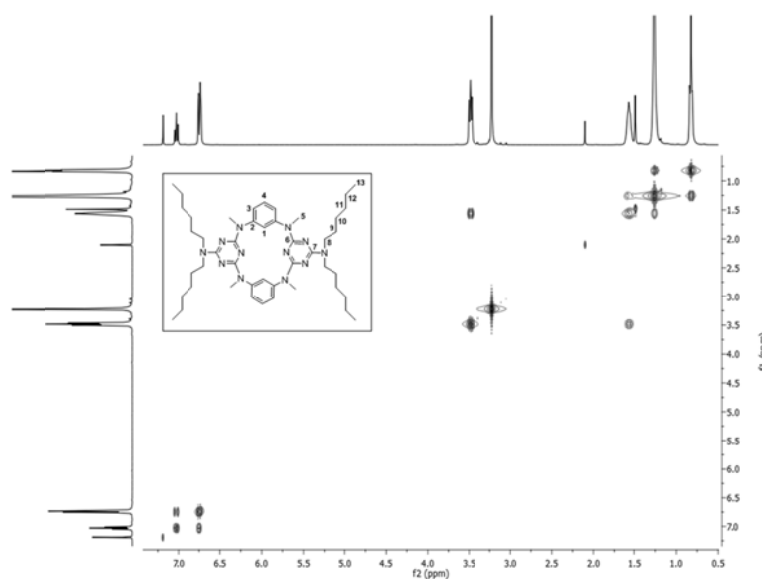


Figura 4.51. Espectro 2D de COSY de **Me₄MCdha**.

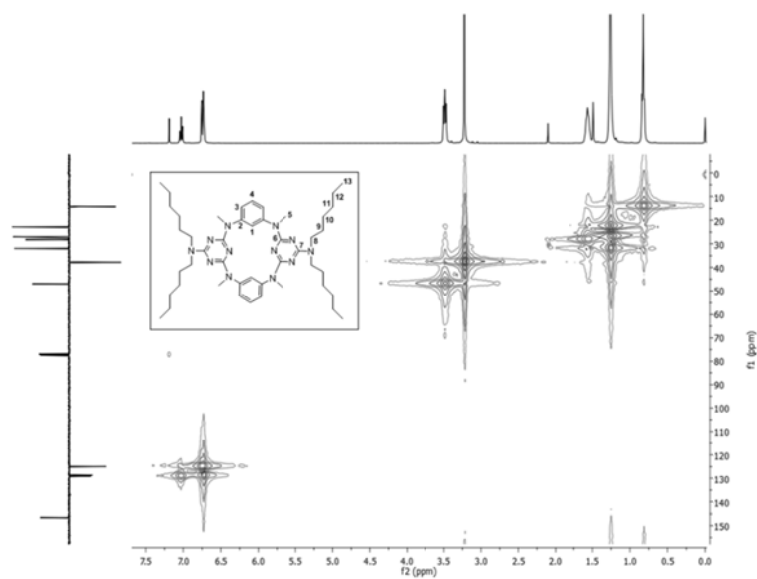


Figura 4.52. Espectro 2D de HMQC de **Me₄MCdha**.

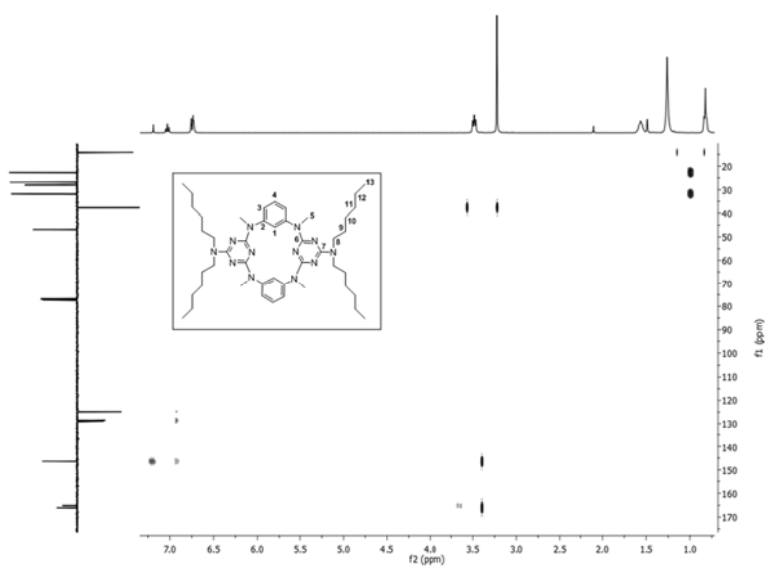


Figura 4.53. Espectro 2D de HMBC de **Me₄MCdha**.

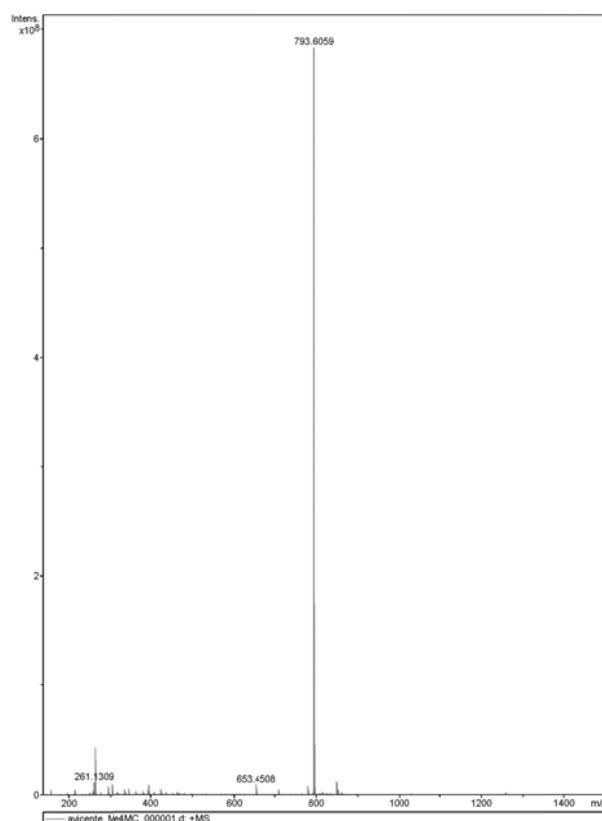
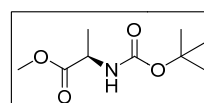


Figura 4.54. Espectro de HR-ESI/MS de Me₄MCdha.

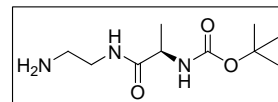
136. A uma solução de NaOH (0,40 g, 10 mmol) em 20 mL de H₂O adicionou-se a L-alanina (0,89 g, 10 mmol) e, seguidamente, o NaHCO₃ (1,63 g, 20 mmol) e 20 mL de dioxano. Com a mistura a 0 °C adicionou-se o (Boc)₂O (2,54 g, 12 mmol) e deixou-se a agitar a esta temperatura durante 1 h. Retirou-se a solução do gelo e ficou a agitar à t.a. durante a noite. Adicionou-se 50 mL H₂O e 150 mL de acetato de etilo, AcOEt, à fase orgânica juntou-se 40 mL de uma solução de 2% de NaHCO₃. Juntaram-se as fases aquosas e ajustou-se o pH a 3,5 com uma solução saturada de ácido cítrico e extrai-se três vezes com 50 mL de AcOEt. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com 30 mL de H₂O. Secou-se, concentrou-se o produto e lavou-se com éter de petróleo, obtendo-se 1,46 g do produto pretendido.

137. A uma solução de Boc-N-(S)-alanina **136** (0,20 g, 1,06 mmol) em MeOH (2 mL) juntou-se o CAN e deixou-se a agitar à t.a. e sob azoto durante 24 h. No final da reação adicionou-se 5 mL de AcOEt e 2 mL de H₂O e fez-se a



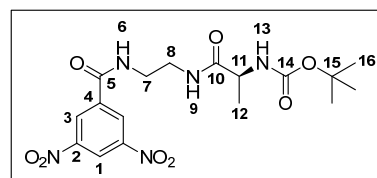
extração. Lavou-se a fase orgânica as vezes necessárias para que a solução ficasse incolor. Secou-se e evaporou-se a fase orgânica, obtendo-se 0,133 g de produto.

138. A uma solução de etildiamina (1,7 mL, 9 mmol) em MeOH (10 mL) adicionou-se o **137** (0,30 g, 1,5 mmol) dissolvido em



MeOH (20 mL) gota-a-gota. Deixou-se a mistura à t.a. durante 4 dias até o produto de partida ter reagido por completo. Evaporou-se o solvente e extraiu-se a etildiamina em excesso por alto vácuo e obteve-se um óleo amarelo. O produto foi usado na reação seguinte sem purificação prévia.

139. A uma solução de **138** (0,45 g, 2 mmol) e óxido de propileno (0,4 mL, 5,9 mmol) dissolvidos em THF (4 mL) adicionou-se o cloreto **131** (0,45 g, 2 mmol) e deixou-se a reagir à t.a. durante 3h. Evaporou-se o solvente e



purificou-se o composto através de cromatografia de coluna usando o eluente éter de petróleo/acetona 2:1, obtendo-se 0,34 g de um composto amarelo com um rendimento de 41%.

$[\alpha]_D^{20} +32,16$ ($c=0,027$; DMSO); p.f.=123 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3338 (NH amida), 3090 (CH Ar), 2995, 2967 e 2946 (CH_3 e CH_2), 1684 (C=O amida), 1655 e 729 (C=O éster), 1546 (C=O amida), 1448 e 1366 (CC Ar), 1391 e 1321 (N=O), 1126 (C-O éster) e 913 (CN); **RMN ^1H** (400 MHz, acetona- d_6 , 298 K): δ 1,29 (d, $J=7,0$ Hz, 3H, H-12), 1,36 (sl, 9H, H-16), 3,47-3,65 (m, 4H, H-7 e H-8), 4,06 (quint, $J=13,8$ Hz e 7,0 Hz, 1H, H-11), 6,20 (sl, 1H, H-13), 7,59 (sl, 1H, H-9), 8,57 (sl, 1H, H-6), 9,07-9,09 (m, 3H, H-1 e H-3); **RMN ^{13}C** (100 MHz, acetona- d_6 , 298 K): δ 18,5 (C-12), 28,5 (C-16), 39,5 (C-8), 41,3 (C-7), 51,4 (C-11), 79,5 (C-15), 121,5 (C-3), 128,2 (C-1), 139,0 (C-4), 149,6 (C-2), 156,4 (C-14), 163,7 (C-5), 174,6 (C-10); **HR-ESI/MS** m/z (%): 425,12 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

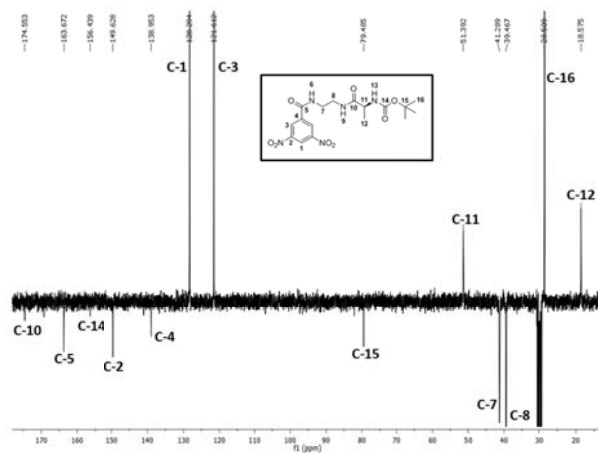


Figura 4.55. Espectro de RMN de ^{13}C de 139.

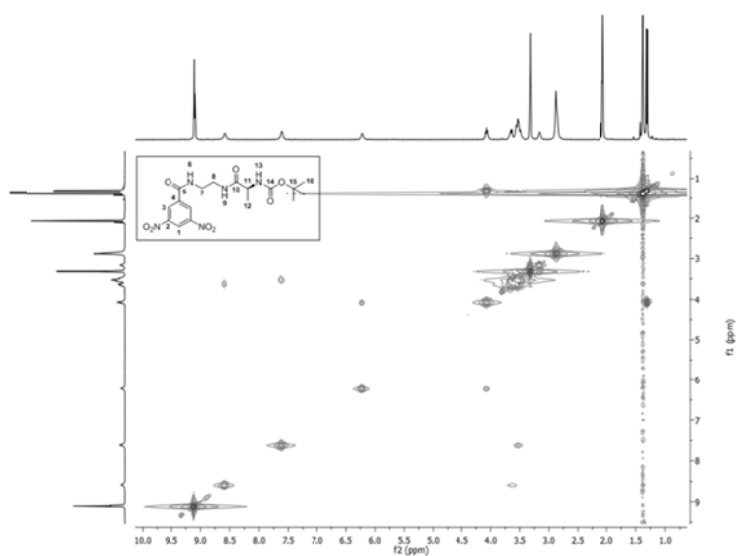


Figura 4.56. Espectro 2D de COSY de 139.

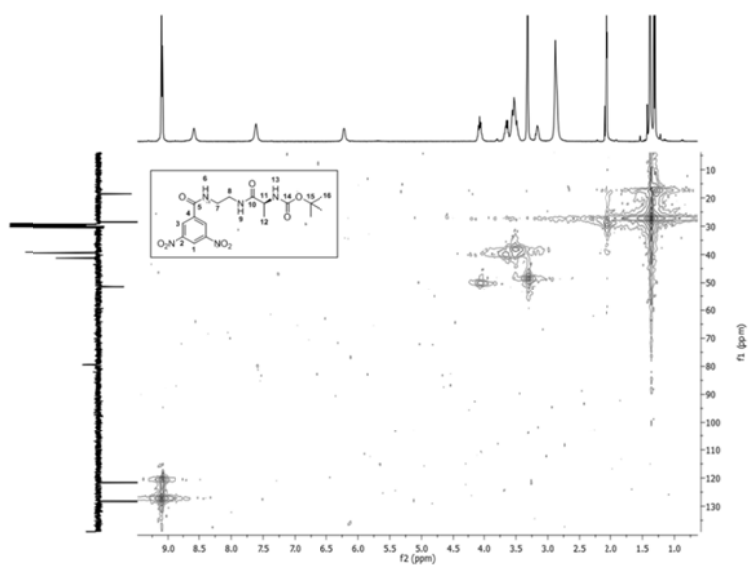


Figura 4.57. Espectro 2D de HMQC de 139.

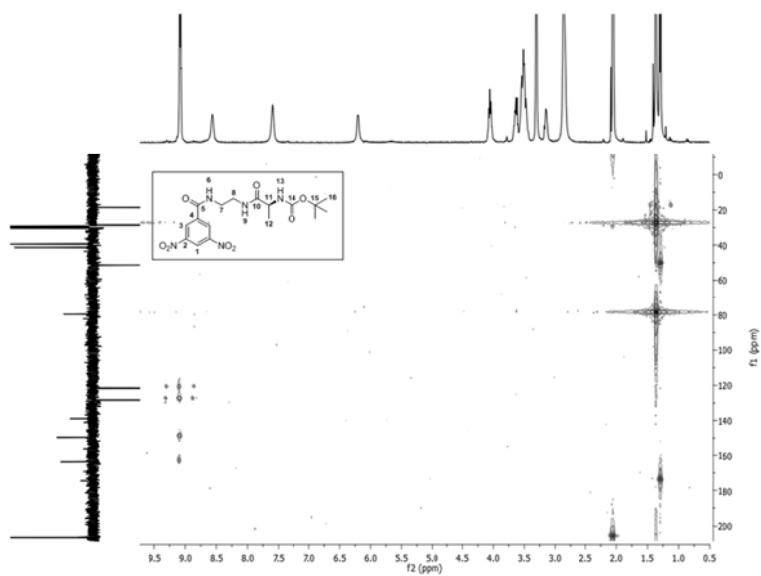


Figura 4.58. Espectro 2D de HMBC de **139**.

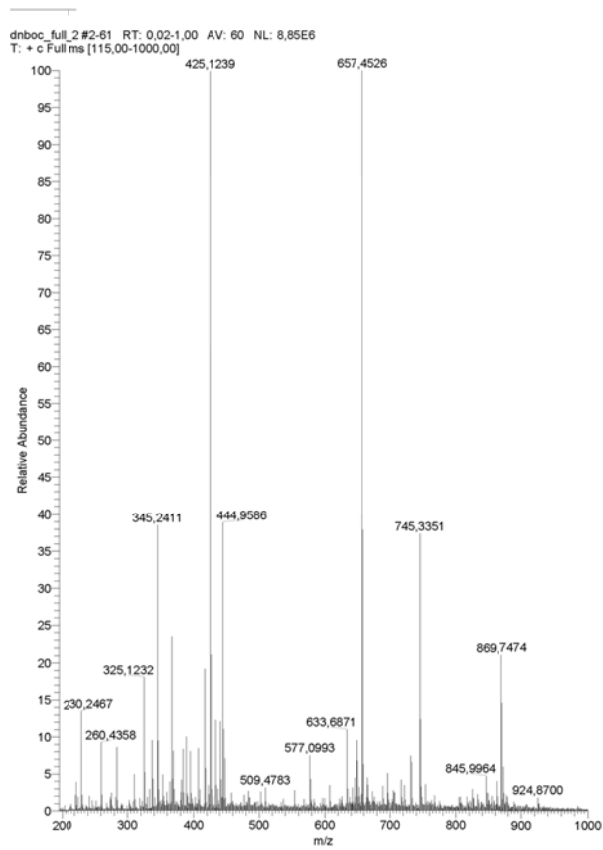
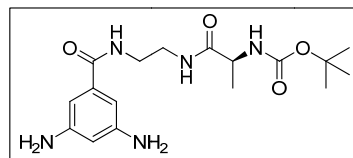


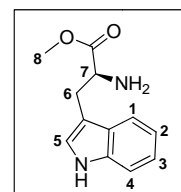
Figura 4.59. Espectro de HR-ESI/MS de **139**.

140. O composto **139** (100 mg, 0,24 mmol) e Pd/C 5% (en) (10 mg) (m/m) em EtOH (5 mL) ficaram sob agitação num reactor parr a ~50 psi numa atmosfera de H₂ durante 1 h.



Após verificar-se o final da reacção através de cromatografia de camada fina, a mistura foi filtrada através de um filtro de celite e o solvente foi evaporado por pressão reduzida até se obter um sólido acastanhado. O produto foi usado na reacção seguinte sem purificação prévia com um rendimento quantitativo.

143. A uma solução em gelo de L-triptofano (2,4 g, 12 mmol) em MeOH (12 mL) adicionou-se lentamente SOCl₂ (1,2 mL, 16,8 mmol). A mistura reacional ficou sob refluxo durante 5 h e deixou-se mais 45 h à t.a.. [7]



Filtrou-se o sólido formado que corresponde ao composto puro e removeu-se o solvente da solução filtrada. O crude depois de concentrado foi lavado três vezes com tolueno seco e posteriormente recristalizado em MeOH obtendo-se 1,74 g de um sólido branco com um rendimento de 68%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ 3,28 (m, 1H, H-6), 3,66 (s, 3H, H-8), 4,24 (m, 1H, H-7), 7,01 (t, *J*=8,0 Hz, 1H, H-2), 7,09 (t, *J*=8,0 Hz, 1H, H-3), 7,24 (s, 1H, H-5), 7,37 (d, *J*=8,0 Hz, 1H, H-4), 7,50 (d, *J*=8,0 Hz, 1H, H-1), 8,47 (sl, 2NH), 11,10 (s, 1NH).

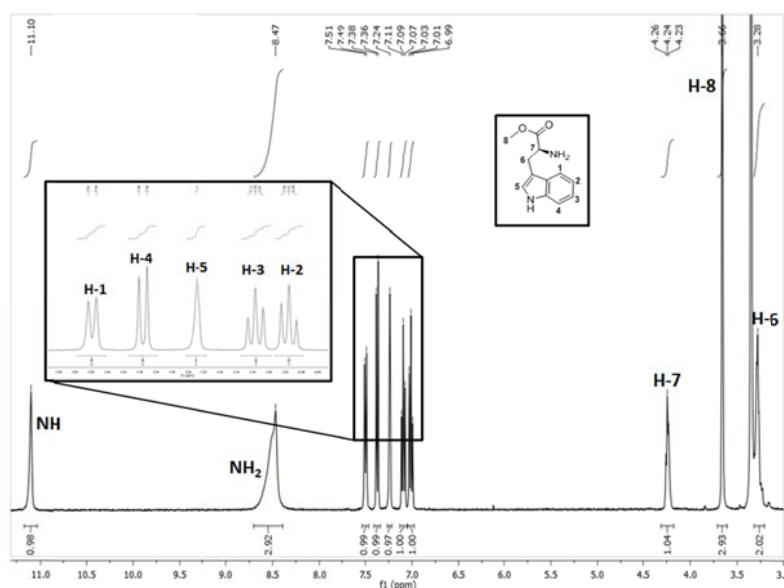
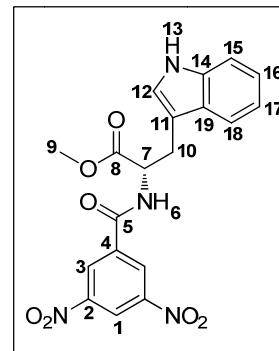


Figura 4.60. Espetro de RMN de ¹H de **143**.

144. Adicionou-se uma mistura de cloreto 3,5-dinitrobenzoílo **131** (1,95 g, 8,5 mmol) e óxido de propileno (1,8 mL, 26 mmol) a uma solução de **143** (1,85 g, 8,5 mmol) em THF seco (50 mL) sob uma atmosfera de azoto e deixou-se em agitação à t.a. durante 3 h. [8, 9] Posteriormente, filtrou-se o produto puro e o restante que ficou dissolvido no THF foi purificado através de cromatografia de coluna usando os eluentes ciclohexano/acetona 4:1 (v/v) até sair a impureza e depois apenas acetona, obtendo-se 2,96 g de um composto alaranjado com um rendimento de 85%.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 3,32 (dd, $J=14,8$ Hz e 8,4 Hz, 1H, H-10), 3,49 (dd, $J=14,8$ Hz e 5,6 Hz, 1H, H-10), 3,71 (s, 3H, H-9), 5,03 (m, 1H, H-7), 7,01 (t, $J=7,6$ Hz, 1H, H-17), 7,07 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, H-16), 7,27 (d, $J=2,0$ Hz, 1H, H-12), 7,36 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, H-15), 7,62 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, H-18), 8,81 (d, $J=7,5$ Hz, H-6), 9,00 (d, $J=2,1$ Hz, 2H, H-3), 9,04 (t, $J=2,1$ Hz, 1H, H-1), 10,26 (s, H-13).

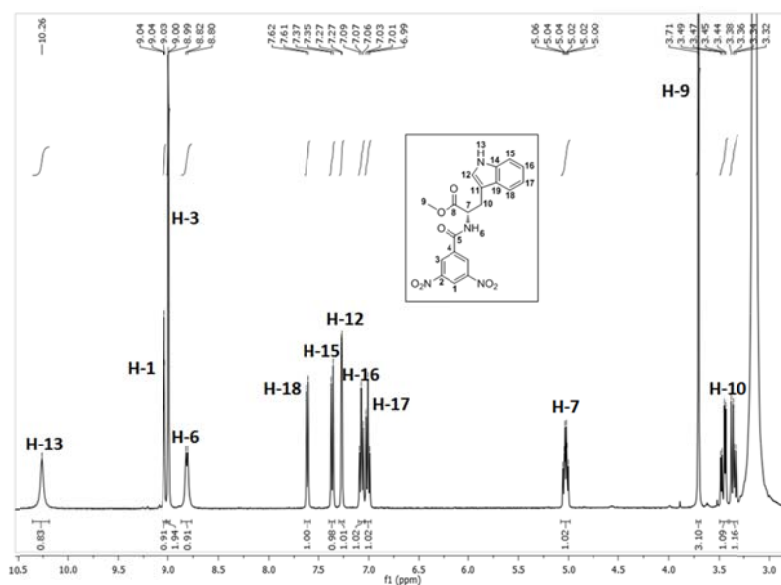
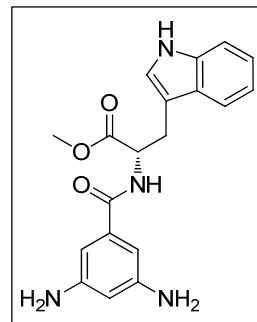
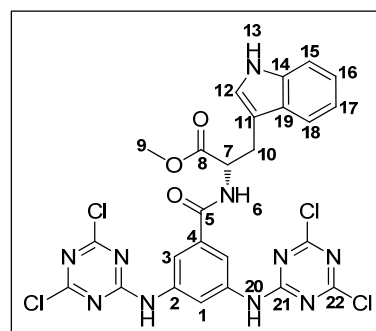


Figura 4.61. Espetro de RMN de ^1H de **144**.

145. Uma mistura de **144** (1 g, 2,8 mmol) com 10% (m/m) Pd/C(en) (100 mg) em EtOH (100 mL) foi agitada num reactor parr a ~50 psi numa atmosfera de H₂ durante 4 h. Após verificar-se o final da reacção através de cromatografia de camada fina, a mistura foi filtrada através de um filtro de celite e o solvente foi evaporado por pressão reduzida até se obter 854 mg de um sólido bege claro com um rendimento superior a 90%. O produto foi usado na reacção seguinte sem purificação prévia.



146. Adicionou-se gota-a-gota uma mistura de **145** (1,7 g, 5 mmol) e DIPEA (2 mL, 12 mmol) em THF a uma solução de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **2** (1,83 g, 10 mmol) arrefecida num banho de gelo a 0 °C e manteve-se a reacção a agitar a esta temperatura durante 5h. O sal de DIPEA foi removido por filtração e o crude foi concentrado sob vácuo. Após purificação por coluna cromatográfica usando uma mistura de éter de petróleo/acetona 2:1 (v/v) como eluente obtiveram-se 1,66g de um sólido branco com um rendimento de 53%.



$[\alpha]_D^{20} + 1,96$ ($c=0,026$; acetona); p.f.= 271 °C com decomposição; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3423 e 1239 (NH), 3123 (CH Ar), 1736 (C=O éster), 1618 e 1405 (CC Ar), 1536 (CN amida), 1640 (C=O amida), 1239 (CN amina), 1096 (CCl) e 1107 (C-O éster); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 3,47 (d, $J=5,2$ Hz, 2H, H-10), 3,74 (s, 3H, H-9), 5,43 (m, 1H, H-7), 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, H-6), 6,95 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, H-17), 7,01 (sl, 1H, H-12), 7,06 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, H-16), 7,23 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, H-15), 7,46 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, H-18), 7,50 (sl, 2H, H-3), 8,21 (sl, 1H, H-13), 8,38 (sl, 1H, H-1), 8,62 (sl, 2H, H-20); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 27,5 (C-10), 53,1 (C-9), 53,7 (C-7), 109,7 (C-11), 111,7 (C-15), 116,1 (C-1), 116,2 (C-3), 118,7 (C-18), 119,8 (C-17), 122,4 (C-16), 123,2 (C-12), 127,8 (C-14), 136,2 (C-19), 137,8 (C-2), 164,0 (C-4), 166,0 (C-5), 170,9 (C-22), 171,3 (C-21), 172,8 (C-8); **HR-ESI/MS** (m/z): calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_{10}\text{O}_3 + \text{H}]^+$, 647,0390; observado, 647,0396; |erro|=0,93 ppm.

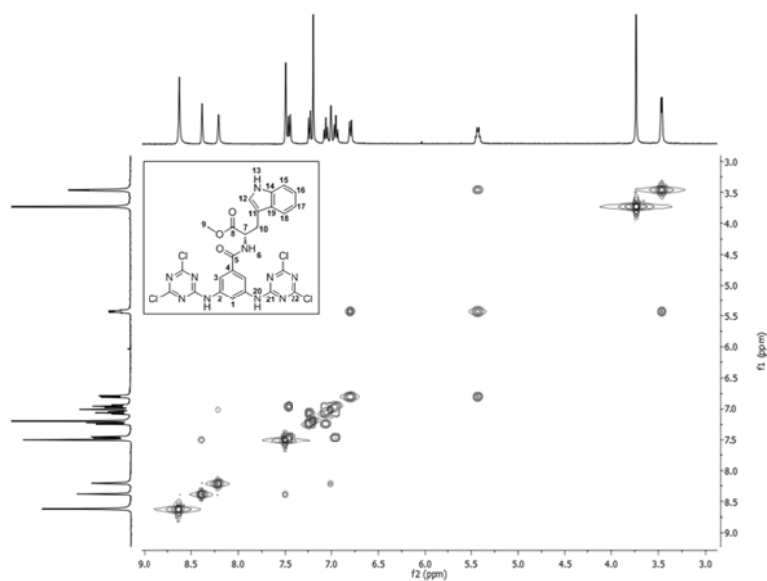


Figura 4.62. Espectro 2D de COSY de **146**.

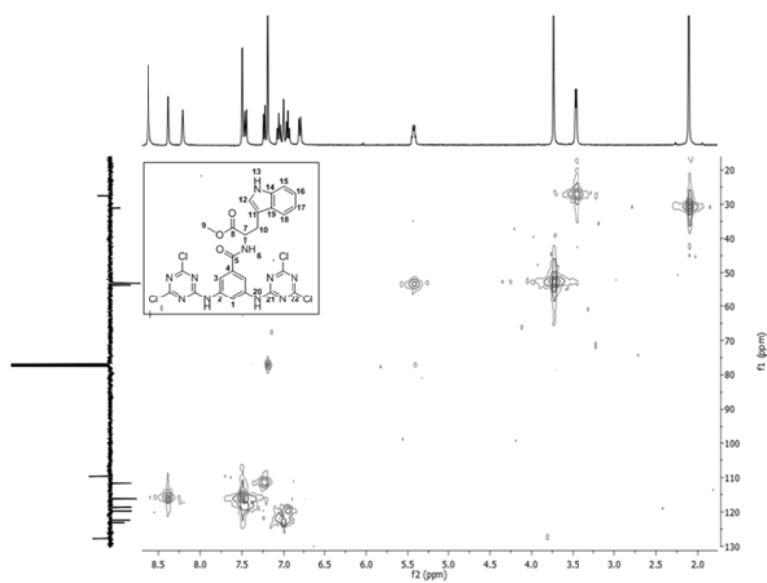


Figura 4.63. Espectro 2D de HMQC de **146**.

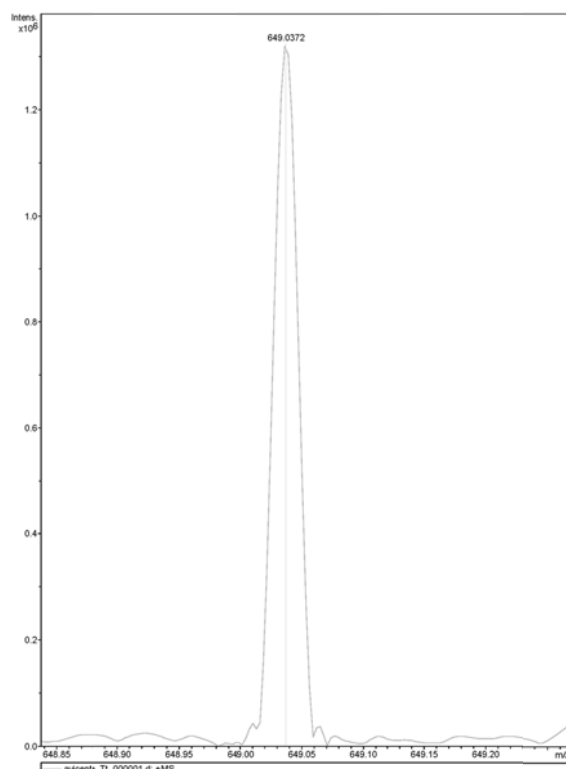
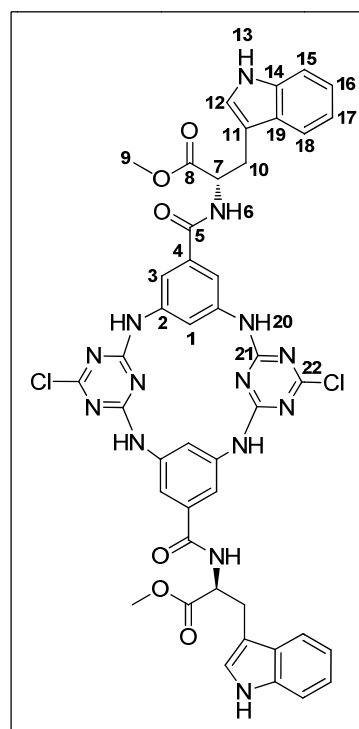


Figura 4.64. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **146**.

AC2T. O macrociclo foi sintetizado usando o procedimento usual de ciclização. Juntaram-se soluções de trímero **146** (324 mg, 0,5 mmol) com (2*S*)-2-(3,5-diaminobenzamida)-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metilo **145** (176 mg, 0,5 mmol) a uma solução de DIPEA (0,21 mL, 1,2 mmol) para formar 134 mg do recetor como um sólido branco e com um rendimento de 29%.

$[\alpha]_D^{20}$ +36,14 ($c=0,023$; acetona); p.f. > 350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}) ν 3409 (NH amida), 3232 (NH amina), 3083 (CH Ar), 1734 (C=O éster), 2952 e 2927 (NH aromática), 1654 (C=O amida), 1617, 1582 e 1457 (CC Ar), 1541 (CN Ar), 1382 (CN amida), 1281 e 805 (CCl), 1174 (C-O éster); **RMN** ^1H (400 MHz, acetona- d_6 , 298 K): δ 3,32 (dd, $J=14,8$ Hz e 7,6 Hz, 2H, H-10), 3,41 (dd, $J=14,8$ Hz e 5,2 Hz, 2H, H-10), 3,67 (s, 6H, H-9), 4,95 (m, 2H, H-7), 7,01 (t,



$J=8,0$ Hz, 2H, H-17), 7,08 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, H-16), 7,24 (s, 2H, H-12), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-15), 7,38 (s, 4H, H-3), 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-18), 7,69 (d, $J=7,6$ Hz, 2H, H-6), 8,07 (sl, 2H, H-1), 8,98 (s, 4H, H-20), 10,06 (sl, 2H, H-13). **RMN ^{13}C** (100 MHz, acetona- d_6 , 298 K): δ 28,1 (C-10), 52,4 (C-9), 54,5 (C-7), 110,7 (C-11), 112,3 (C-15), 119,1 (C-3), 119,1 (C-18), 119,7 (C-17), 122,3 (C-16), 123,1 (C-1), 124,5 (C-12), 128,4 (C-14), 136,6 (C-4), 137,6 (C-19), 139,1 (C-2), 166,2 (C-21), 166,3 (C-5), 169,9 (C-22), 173,1 (C-8); **ESI/MS** (m/z): 927 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}$; 929 (65) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 931 (11) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{37}\text{Cl}$; calculado para $[\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_{14}\text{O}_6 + \text{H}]^+$, 927,2398; observado, 927,2390; $|\text{erro}|=0,86$ ppm.

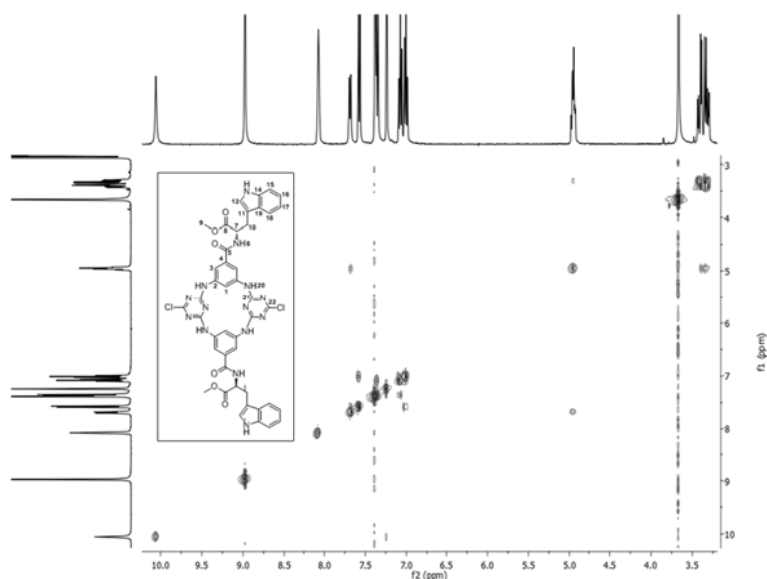


Figura 4.65. Espectro 2D de COSY de AC2T.

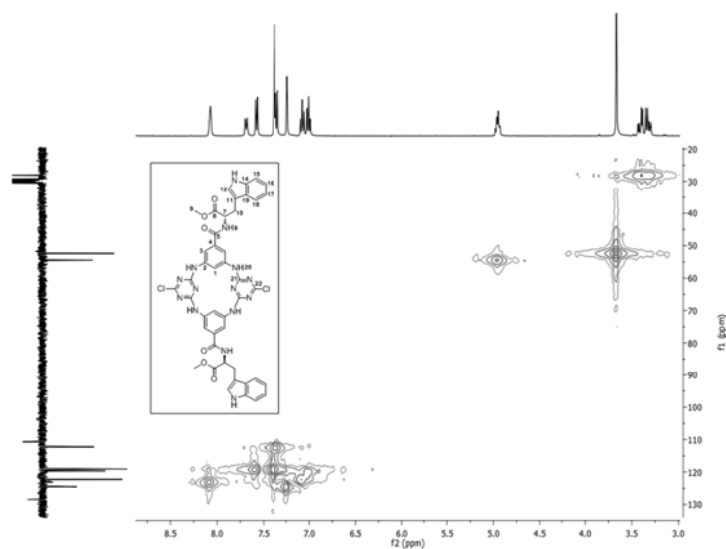


Figura 4.66. Espectro 2D HMQC de AC2T.

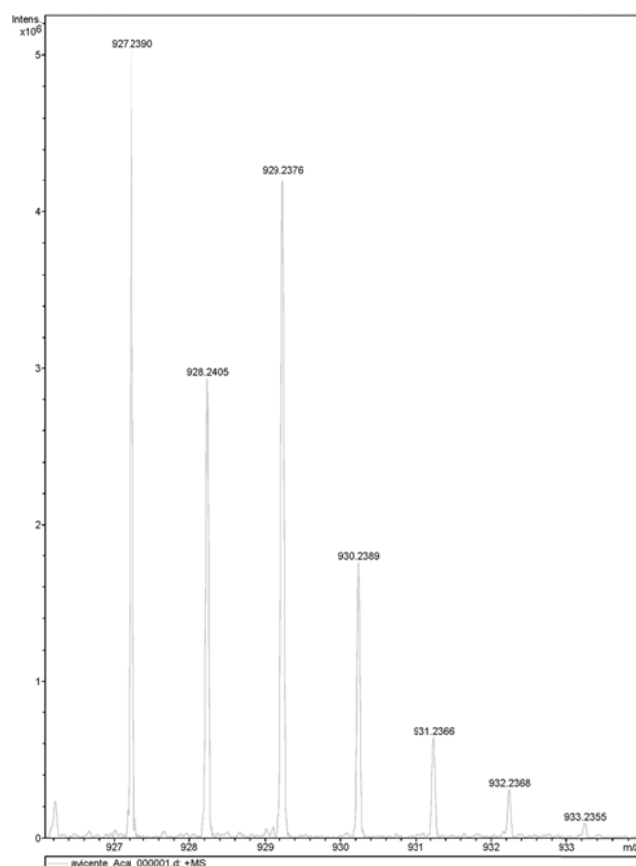
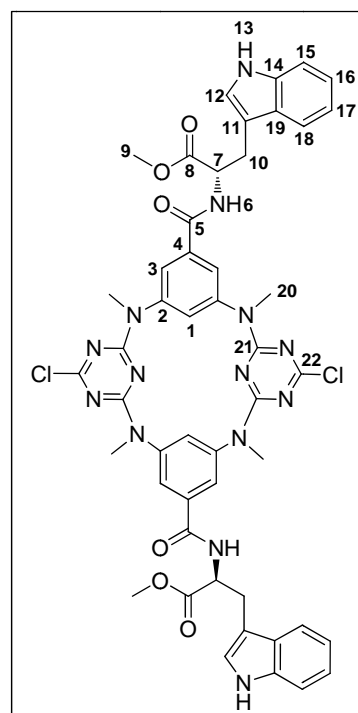


Figura 4.67. Espectro de ESI/MS de **AC2T**.

Me₄AC2T. Usando o mesmo procedimento para o composto **Me₄AC2A**, juntou-se a uma solução de macrociclo **AC2T** (100 mg, 0,14 mmol) com Cs₂CO₃ (190 mg, 1,4 mmol) em acetonitrilo a 50 °C, MeI (70 μL, 1,12 mmol) e deixou-se sob agitação por 5 h até o macrociclo inicial ter reagido por completo. O solvente foi evaporado e adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl sendo o produto extraído três vezes com acetato de etilo. Obteve-se 45 mg de um produto branco após purificação através de cromatografia de coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/acetona 2:1 (v/v) com um rendimento de 42%.



$[\alpha]_D^{20} +18,09$ ($c=0,024$; CHCl_3); p.f. >350 °C; **IV** (KBr, cm^{-1}): ν 3417 (NH amida), 3057 (CH Ar), 2951 e 2928 (NH aromática), 1741 (C=O éster), 1654 (C=O amida), 1570 e 1490 (CC Ar), 1544 (CN Ar), 1400 (CN amida), 1310, 1215 e 800 (CCl), 1140 (C-O éster); **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 3,24 (s, 6H, H-20), 3,35 (s, 6H, H-20), 3,36 (dd, $J=15,0$ Hz e $J=6,4$ Hz, 2H, H-10), 3,42 (dd, $J=15,0$ Hz e $J=5,2$ Hz, 2H, H-10), 3,77 (s, 6H, H-9), 5,03 (m, 2H, H-7), 6,54 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, H-6), 6,62 (sl, 2H, H-3), 6,82 (sl, 2H, H-1), 6,85 (d, $J=2,1$ Hz, 2H, H-12), 7,02 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, H-17), 7,10 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, H-16), 7,35 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-15), 7,39 (sl, 2H, H-3), 7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-18), 9,03 (s, 2H, H-13); **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3 , 298 K, TMS): δ 27,1 (C-10), 38,3 (C-20), 38,4 (C-20) 52,8 (C-9), 53,8 (C-7), 109,3 (C-11), 111,8 (C-15), 118,1 (C-18), 119,7 (C-17), 122,2 (C-16), 123,3 (C-12), 123,7 (C-3), 125,6 (C-3), 127,9 (C-14), 131,3 (C-1), 136,0 (C-19), 136,2 (C-19), 145,1 (C-2), 145,5 (C-4), 165,2 (C-21), 165,5 (C-5), 169,8 (C-22), 172,4 (C-8); **HR-ESI/MS** (m/z): 983,30 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}$; 985,30 (65) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$; 987,30 (11) $[\text{M} + \text{H}]^+ \cdot ^{37}\text{Cl}$; calculado para $[\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_{14}\text{O}_6 + \text{H}]^+$, 983,3024; observado, 983,3029; $|\text{erro}|=0,51$ ppm.

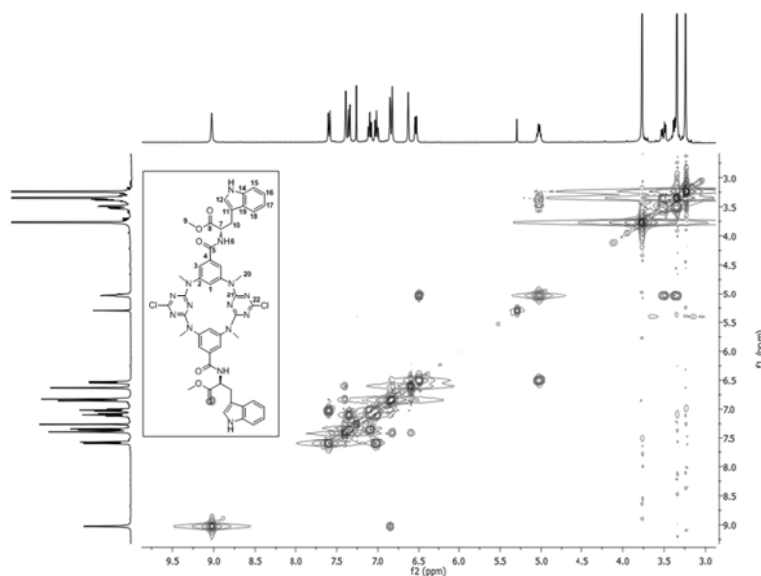


Figura 4.68. Espectro 2D de COSY de **Me₄AC2T**.

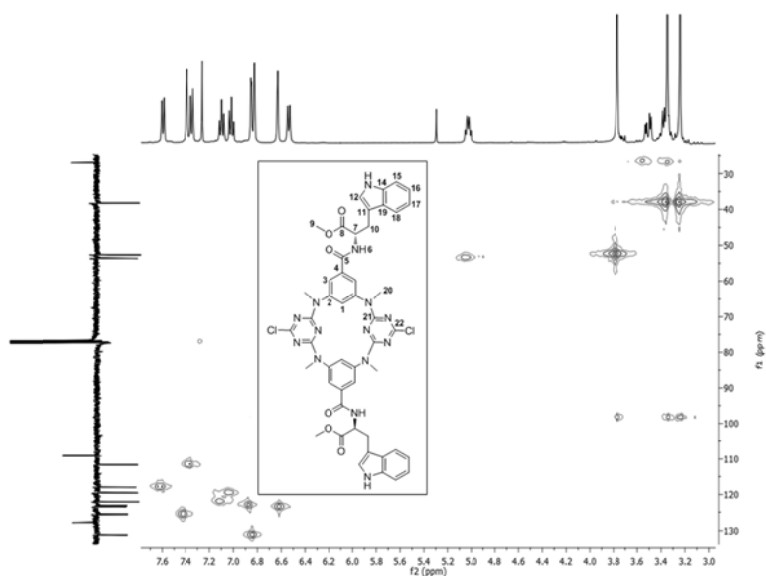


Figura 4.69. Espectro 2D de HMQC de **Me₄AC2T**.

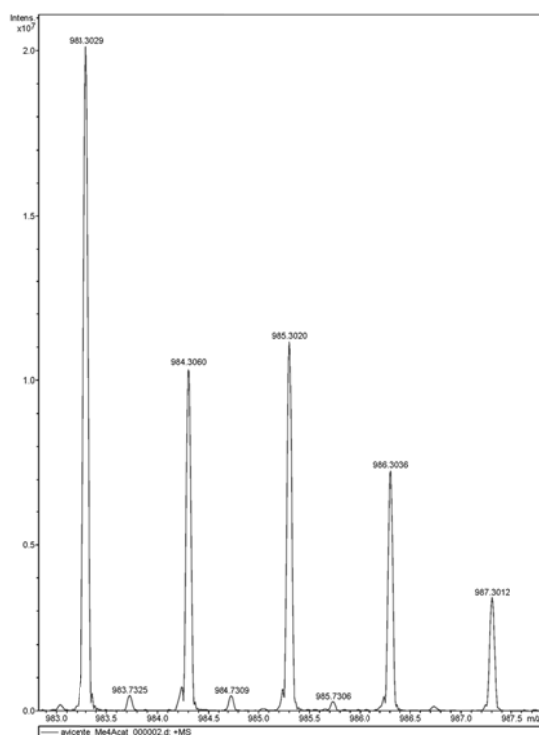


Figura 4.70. Ampliação do espectro de HR-ESI/MS de **Me₄AC2T**.

Síntese do Pd/C 5% (en) [10]: A uma suspensão de 1,77 g de Pd/C 5% em MeOH (15 mL), sob azoto, foi adicionado um largo excesso de etilenodiamina (70 equivalentes relativamente ao metal Pd do catalisador Pd/C) e deixou-se a agitar durante 48 horas à

t.a.. A fase sólida foi filtrada e lavada vigorosamente com MeOH e éter etílico e posteriormente seca na bomba de vácuo durante 48 horas.

4.4 Determinação das constantes de associação das entidades supramoleculares por espectroscopia de RMN de ^1H

Através do uso da técnica espectroscópica de RMN de ^1H , para calcular as constantes de associação das entidades supramoleculares formadas com os receptores **AC1A**, **AC2A**, **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T** e os aniões em estudo, também é possível inferir estruturalmente sobre estas entidades formadas em solução. A escolha do solvente para cada um dos recetores a analisar baseou-se na solubilidade quer dos substratos quer dos macrociclos, tendo sido preferível a escolha de um solvente menos competitivo, CDCl_3 , quando fosse possível.

Esta técnica espectroscópica baseia-se num processo de troca rápida à escala temporal do RMN aquando da formação da entidade supramolecular, sendo o desvio químico observado (δ) experimentalmente para uma dada ressonância o valor médio entre os valores no recetor livre e a entidade recetor:substrato formada, como mostra a equação seguinte:

$$\delta = n_a\delta_a + n_b\delta_b$$

em que n é a fracção molar.

Com os valores de desvios químicos obtidos e das concentrações do recetor e substrato em cada adição calculou-se a constante de cada entidade utilizando o programa HypNMR 2006 e 2008. [11]

4.4.1 Reagentes e soluções

4.4.1.1 Soluções dos recetores e substratos

As soluções dos recetores em estudo foram preparadas em balões volumétricos de 10 mL com concentrações entre 4 e $4,34 \times 10^{-3}$ M, no respetivo solvente deuterado (DMSO- d_6 ou $CDCl_3$) e guardadas numa caixa de luvas. As soluções dos substratos são preparadas no próprio dia da titulação em balões volumétricos de 1 mL com uma concentração dez vezes superior à do recetor a estudar e dissolvidas no mesmo solvente deuterado que o do recetor.

4.4.1.2 Síntese dos substratos na forma de carboxilatos de tetrabutilamónio

A uma solução de ácido carboxílico (~50 mg) dissolvida em MeOH (3 mL) adicionou-se 1, 2 ou 3 equivalentes (para os ácidos mono, di ou tricarboxílicos, respectivamente) de TBAOH. Deixou-se a agitar durante aproximadamente 3h à t.a. e, seguidamente, evaporou-se o solvente. O sal foi recristalizado a partir de EtOH/acetona, seco sob vácuo e guardado num esxcicador. A pureza dos sais foi confirmada através da técnica de RMN de 1H por integração dos picos relativos aos aniões carboxilatos e os respetivos picos do catião tetrabutilamónio.

4.4.2 Procedimento experimental

As titulações dos recetores com os aniões seguidas por RMN de 1H foram obtidas a partir de adições sucessivas de anião ao recetor. No caso do solvente usado ser o DMSO- d_6 procedeu-se da seguinte maneira: inicialmente obtém-se o espetro de RMN de 1H do recetor livre adicionando-se seguidamente 0,1 equivalentes de anião aos 400 μ L de recetor com uma seringa Hamilton (Microliter 700 series, 10 μ L), obtendo-se o respetivo

espectro e repetindo-se o processo sucessivamente até aos 2 equivalentes de anião. Posteriormente adicionaram-se 0,2 equivalentes de substrato ao recetor até se atingirem os 3 equivalentes do sal relativamente ao macrociclo em estudo e a partir daqui a adição passou a ser de 0,4 em 0,4 equivalentes até se observar uma estabilização dos desvios químicos dos sinais do recetor. Habitualmente, para as titulações efectuadas em CDCl_3 , de modo a evitar erros de evaporação de solvente, a primeira adição de anião foi de 0,1 equivalentes, mas as restantes passaram a ser de 0,2 equivalente de anião até à adição total de 1,9 equivalentes. A partir daí as adições passaram a ser de 0,4 em 0,4 equivalentes até aos 2,7 equivalentes de anião, de 0,7 em 0,7 equivalentes até à adição de 4,1 equivalentes no total de anião e a adição final de 1 equivalente. As medições foram efectuadas a uma temperatura média de 298 K e o intervalo entre as adições de anião foi de aproximadamente 15 minutos. Não foi feito qualquer esforço para se manter a força iónica constante de modo a evitar a competição com outros aniões.

4.4.3 Determinação das constantes de associação através da técnica de RMN de ^1H . HypNMR 2006 e 2008

A determinação das constantes de associação das entidades supramoleculares formadas foi realizada a partir do tratamento dos valores precisos das concentrações das espécies em solução e dos desvios químicos observados a partir das curvas de titulação por RMN de ^1H , usando o programa HypNMR 2006 e 2008. [12-15]

A utilização do programa HypNMR exige a construção de um ficheiro em excel que contenha os valores de concentração de recetor, $\left(c = \frac{n}{v_i + v_{ad}}\right)$, concentração de substrato, $\left(c = \frac{n_i \times eq_t}{v_i + v_{ad}}\right)$, e os desvios químicos dos vários sinais dos protões das espécies formadas para cada concentração. Nas expressões anteriores n é o número de moles de recetor, n_i refere-se ao número de moles iniciais de substrato, eq_t corresponde ao valor de equivalentes total de substrato em relação ao recetor, v_i o volume inicial de recetor e v_{ad} o volume de anião adicionado. O ficheiro criado é gravado no formato txt, exportado

para o programa HypNMR e manipulado de modo a obter-se a constante de associação pretendida.

As equações seguintes representam os equilíbrios possíveis e as respectivas constantes de associação para sistemas de 1:1 e 1:2 de recetor/anião:

$$R + A: \quad \beta_{RA} = \frac{[RA]}{[R] \times [A]} \Leftrightarrow [RA] = \beta_{RA} \times [A] \times [R]$$

$$R + 2A: \quad \beta_{RA_2} = \frac{[RA_2]}{[R] \times [A]^2}$$

$$RA + A: \quad K = \frac{[RA_2]}{[RA] \times [A]}$$

em que, RA e RA₂ são as espécies que obedecem a uma estequiometria recetor:substrato (1:1) e (1:2), respetivamente.

Através da diferença entre os valores de log K_{RA₂} e log β_{RA} obtém-se a constante parcial log K_{RA₂}:

$$K_{RA_2} = \frac{[RA_2]}{[RA] \times [A]} \Leftrightarrow K_{RA_2} = \frac{[RA_2]}{\beta_{RA} \times [R] \times [A] \times [A]}$$

$$\Leftrightarrow K_{RA_2} = \frac{[RA_2]}{\beta_{RA} \times [R] \times [A]^2} \Leftrightarrow K_{RA_2} = \frac{\beta_{RA_2}}{\beta_{RA}}$$

Os erros das constantes de associação globais, determinados pelas regras de propagação normais [16], englobam todas as ressonâncias das curvas de titulação e foram calculados através do programa HypNMR. [11]

4.4.4 Diagramas de *Job* ou método das variações contínuas

O método de variação contínua ("*Job plot*") permite determinar a estequiometria das entidades supramoleculares formadas em solução através da medição da variação de parâmetros físico-químicos por técnicas espectroscópicas tais como RMN, Uv-visível e fluorescência. [13] Uma vez que a técnica escolhida foi o RMN de ¹H, o parâmetro físico-

químico observado foi o desvio químico, calculando-se a diferença entre o desvio químico do recetor livre (δ_0) e o desvio químico obtido aquando da adição de concentrações conhecidas do substrato ao recetor (δ). Prepararam-se soluções de recetor e substrato com concentrações totais constantes, mas variando a fração molar das espécies entre 0 e 1. Através dos valores de desvios químicos obtidos a partir dos espectros de ^1H traçou-se um gráfico de $\Delta\delta \left\{ \frac{[R]_T}{[R]_T + [A]_T} \right\}$ em função de X_R , sendo $X_R = \frac{[R]_T}{[R]_T + [A]_T}$, ou $\Delta\delta \left\{ \frac{[A]_T}{[A]_T + [R]_T} \right\}$ em função de X_A , sendo $X_A = \frac{[A]_T}{[A]_T + [R]_T}$. A partir do valor de concentração máxima obtido graficamente infere-se acerca da estequiometria do sistema, uma vez que este ponto é indicativo do valor onde a derivada $\frac{d[\text{recetor}/\text{substrato}]}{dr}$ é igual a zero.

4.4.4.1 Preparação das soluções

Para a obtenção das *Jobs plot* prepararam-se duas soluções de recetor e anião com a mesma concentração (2 a 3 mM) em DMSO- d_6 . Posteriormente, adicionou-se um total de 500 μL a cada tubo de RMN de diferentes razões de volumes de soluções de recetor e anião, nomeadamente: 500:0, 450:50, 400:100, 350:150, 300:200, 250:250, 200:300, 150:350, 100:400 e 50:450.

4.4.4.2 Procedimento experimental

Traçaram-se os espectros de RMN de ^1H das soluções preparadas e obtiveram-se os desvios químicos das espécies supramoleculares formadas. Calculou-se a concentração de cada solução através da expressão $[C] = [R]_0 \frac{\delta_{\text{obs}} - \delta_R}{\delta_{\text{max}} - \delta_R}$, onde $[R]_0$ é a concentração total do recetor, δ_{obs} é o desvio químico observado, δ_R é o desvio químico do recetor livre e δ_{max} é o desvio químico da entidade supramolecular formada. A concentração da entidade supramolecular é proporcional a $\Delta\delta \times [R]_0$ (sendo $\Delta\delta = (\delta_{\text{obs}} - \delta_R)$), uma vez que $(\delta_{\text{max}} - \delta_R)$ é constante. Traçaram-se as curvas de $\Delta\delta \times X_R$ (X_A é a fração molar do substrato) em função de X_R (fração molar do recetor) ou de $\Delta\delta \times X_A$ em

função de X_A para algumas entidades de modo a obter a estequiometria recetor:substrato.

4.5 Cristalografia

Os dados de raios X dos compostos **123**, **AC2A** e **Me₄AC2A** foram adquiridos a baixa temperatura (150(2) K) num difratómetro equipado com um detetor CCD, CCD Bruker APEX II, utilizando radiação monocromatizada Mo K α ($\lambda=0,71073$ Å). O cristal seleccionado de cada um dos compostos foi posicionado a uma distância apropriada do detetor de acordo com as dimensões do cristal. Subsequentemente, as manchas de difração (reflexões hkl) foram medidas utilizando um tempo de exposição de acordo com a intensidade do padrão de difração do composto. A redução de dados, incluindo a correção de absorção das intensidades difractadas, foi efetuada com o software SAINT-NT da Bruker AXS. As estruturas foram resolvidas por métodos diretos seguidas de sínteses de diferença de Fourier e refinamento por mínimos quadrados em F^2 . As estruturas foram resolvidas e refinadas respetivamente com os programas SHELXS e SHELXL disponíveis no software SHELX-97. [17] Todos os átomos, exceto para os de hidrogénio, foram refinados com fatores de temperatura anisotrópicos. Os átomos de hidrogénio de ligações C-H e N-H foram colocados em posições geométricas idealizadas de acordo com a hibridação do átomo a que estavam ligados e refinados com fatores de temperatura individuais de acordo com $U_{iso} = 1,2U_{eq}$. Os átomos de hidrogénio das moléculas águas de **AC2A** não foram encontrados no refinamento estrutural. Os diagramas moleculares foram desenhados com o programa PyMOL. [18] Os dados de cristalografia e os detalhes de refinamento encontram-se resumidos na tabela 4.1.

Tabela 4.1. Dados cristalográficos de parâmetros de refinamento selecionados para os compostos **123**, **AC2A** e **Me₄AC2A**.

Composto	123	AC2A	Me ₄ AC2A
Fórmula molecular	AC2A•4,5(DMSO)•2H ₂ O		
Fórmula empírica	C ₂₄ H ₃₁ Cl ₄ N ₆ OSi	C ₃₇ H ₆₁ Cl ₂ N ₁₂ O _{12,50} S _{4,50}	C ₃₂ H ₃₄ Cl ₂ N ₁₂ O ₆
<i>M</i>	589,44	1089,15	872,98
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> / Å	8,0258(3)	11,2534(7)	10,2252(6)
<i>b</i> / Å	10,8970(5)	15,6406(8)	13,1063(7)
<i>c</i> / Å	16,1714(9)	16,9148(9)	15,2257(8)
<i>α</i> / °	78,643(2)	66,971(2)	(90)
<i>β</i> / °	77,411(2)	82,171(3)	104,140(2)
<i>γ</i> / °	87,346(2)	79,940(2)	(90)
<i>U</i> / Å ³	1353,27(11)	2690,2(3)	1978,64(19)
<i>Z</i>	2	2	2
<i>D_c</i> / M.gm ⁻³	1,447	1,345	
<i>μ</i> (Mo-Kα)/mm ⁻¹	0,512	0,361	
Parâmetro de Flack	-	0,03(8)	0,00(5)
Reflexões adquiridas	19696	27535	16653
Reflexões únicas; [R _{int}]	7332; [0,0282]	15422; [0,0306]	7957; [0,0335]
Valores finais de <i>R</i>			
<i>R</i> ₁ ; <i>wR</i> ₂ ; [<i>I</i> >2σ <i>I</i>]	0,0681; 0,2067; [5426]	0,0895; 0,2347; [12921]	0,0475; 0,1043; [6034]
<i>R</i> ₁ ; <i>wR</i> ₂ (com todas as reflexões)	0,0908; 0,2308	0,1045; 0,2493	0,0738; 0,0940

4.6 Referências

- [1] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, 3rd edition, **1988**.
- [2] D. F. Taber, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1351.
- [3] Erin T. Chernick, Q. Mi, R. F. Kelley, E. A. Weiss, B. A. Jones, T. J. Marks, M. A. Ratner, M. R. Wasielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4356.
- [4] M.-X. Wang, H.-B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15412.
- [5] Q.-Q. Wang, D.-X. Wang, H.-W. Ma, M.-X. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5967.
- [6] K. A. Cruickshank, J. Jiricny, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 681.
- [7] A. Dondoni, D. Perrone, T. Semola, *Synthesis* **1995**, 181.
- [8] W. H. Pirkle, M. H. Hyun, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3043.
- [9] Cristina M. M. Moiteiro, *Síntese de Fases Estacionárias Quirais para Separação de Enantiómeros em Cromatografia Líquida (HPLC)*, Tese de Doutorado, Universidade Nova de Lisboa, **2002**.
- [10] a) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7990; b) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5711.
- [11] C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **1995**, *231*, 374.
- [12] Carla Patrícia Alves Freire Madeira da Cruz, *Estudo de receptores sintéticos no reconhecimento molecular de substratos aniônicos e iões metálicos*, Tese de Doutorado, Universidade de Lisboa, **2009**.
- [13] K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* **2001**, *39*, 193.
- [14] L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151.
- [15] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2010**.
- [16] A. M. Salonen, *Talanta* **1985**, *32*, 3449.
- [17] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Section A* **2007**, *64*, 112.
- [18] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E.

Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian 03, Revision C.02, **2008**.

CAPÍTULO 5.

Conclusões

5. Conclusões

No capítulo 2 descrevem-se os métodos de síntese explorados na preparação de dois recetores derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina com uma ou duas unidades de uracilo (**115**) ou timina (**116**). Estes recetores foram concebidos para o reconhecimento molecular de fármacos antivirais e antidepressivos derivados de barbituratos através de múltiplas ligações de hidrogénio. No entanto, como se demonstrou ao longo deste capítulo não foi possível obter ambas as moléculas principalmente por razões de insolubilidade dos compostos intermediários ou do próprio macrociclo. Estes resultados demonstraram que apesar da versatilidade química da plataforma tetraazacalix[2]areno[2]triazina, a conceção de novos recetores a partir desta requer uma escolha criteriosa de substituintes.

Neste contexto, abandonou-se a síntese de recetores incorporando como motivos de reconhecimento as bases de ADN, e prepararam-se derivados de tetraazacalix[2]areno[2]triazina contendo nos anéis benzénicos unidades de aminoácidos, uma (**AC1A**) ou duas unidades de L-alanina (**AC2A**), ou duas unidades de L-triptofano (**AC2T**). Os macrociclos simétricos **AC2A** e **AC2T** foram posteriormente metilados nos átomos de azoto em ponte originando **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T**.

No capítulo 3 relatam-se os estudos de associação de **AC1A**, **AC2A**, **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T** com aniões biologicamente relevantes incluindo aniões inorgânicos (Cl^- , H_2PO_4^- , SO_4^{2-}) e derivados de ácidos carboxílicos (aromáticos, alifáticos e isoméricos) através de titulações de RMN de ^1H .

Os estudos de associação de **AC1A**, **AC2A** e **Me₄AC2A** com os aniões aromáticos carboxilatos (bz^- , iph^{2-} , tph^{2-} e btc^{3-}) em DMSO-d_6 mostraram que a posição relativa dos grupos carboxilato tem um papel determinante no reconhecimento do substrato, com o anião iph^{2-} com dois grupos carboxilato em posição *meta* a estabelecer interações mais fortes com os recetores.

Com **AC1A** e **AC2A** o reconhecimento dos aniões carboxilato aromáticos ocorre preferencialmente através de ligações de hidrogénio $\text{N-H}\cdots\text{O}$ envolvendo átomos de oxigénio dos grupos carboxilato, o protão da amida do braço de L-alanina e os grupos N-H

em ponte do recetor, como demonstrado por simulações de dinâmica molecular em solução de DMSO.

Os estudos de associação de **AC2T** e **Me₄AC2T** com os aniões aromáticos (iph²⁻, dipic²⁻ e 3-ind⁻) por RMN de ¹H em CDCl₃ mostraram que a interação do anião dipic²⁻ com **Me₄AC2T** pode ocorrer através de ligações de hidrogénio N-H...O com os grupos amida e/ou grupos N-H dos grupos indole nos braços de triptofano, eventualmente complementadas por ligações de hidrogénio N-H...N entre estes anéis e o azoto do grupo indole de dipic²⁻.

Os estudos de associação em solução por RMN de ¹H em DMSO-d₆ com os aniões derivados de ácidos carboxílicos alifáticos pelos recetores **AC1A** e **AC2T** indicaram que o reconhecimento do anião se processa pelo menos através de uma ligação de hidrogénio estabelecida com um grupo amida de um L-aminoácido, complementado por ligações de hidrogénio formadas eventualmente com os grupos amina em ponte, como foi por exemplo observado para ac⁻ e ad²⁻ (ver Cap. 3, pág. 159-161).

Em contraste, o reconhecimento de sub²⁻ por **AC2T** é assegurado exclusivamente através de ligações de hidrogénio cooperativas entre os dois grupos carboxilato do anião e os grupos amida e amina do indole dos dois braços do L-triptofano.

O resultados de associação **Me₄AC2A** com os aniões carboxilato alifáticos em DMSO-d₆ mostraram que substratos pequenos como o oxa²⁻, com dois grupos carboxilato diretamente ligados entre si, ocorre através da interacção de um grupo carboxilato com um braço de L-alanina enquanto que o anião glu²⁻, com os dois grupos carboxilato separados por três átomos de carbono, interatua simultaneamente com os dois grupos da L-alanina. Na verdade, ao longo da série de aniões dicarboxilato oxa²⁻, mal²⁻, suc²⁻, glu²⁻, ad²⁻, sub²⁻ e dga²⁻ (Tabela 3.5, pág. 175), o anião glu²⁻ apresenta a constante de associação mais elevada, sugerindo que existe um ajuste entre o tamanho do glu²⁻ e a distância entre as unidades de L-alanina em **Me₄AC2A**.

Com a série de carboxilatos alifáticos, o recetor **Me₄AC2T** em CDCl₃ apresenta maior afinidade para oxa²⁻ do que para os restantes aniões. Este resultado parece paradoxal quando comparado com os resultados reportados no parágrafo anterior para **Me₄AC2A**, apesar dos diferentes solventes utilizados. A afinidade superior para o anião oxa²⁻ parece assim derivar de um ajuste perfeito entre a geometria de ligação definida pelas posições

dos prótons dos grupos amida e indole do L-triptofano e a geometria dos dois grupos carboxilato do anião.

Relativamente ao reconhecimento de aniões derivados de ácidos carboxílicos quirais os recetores **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T** apresentaram uma afinidade muito baixa para os aniões investigados ((*S*)-ibup⁻, (*S*)- e (*R*)-fenilprop⁻, (*S*)- e (*R*)-*N*-Boc-tript⁻, (*S*)- e (*R*)-*N*-Boc-ala⁻) sendo mesmo em alguns casos impossível determinar as constantes de associação correspondentes. As únicas exceções são as associações de **Me₄AC2T** com os aniões (*R,R*) e (*S,S*)-tart²⁻ com constantes de associação de 186 e 141 M⁻¹, respetivamente. A diferença entre estes valores não é suficiente para **Me₄AC2A** proceder ao reconhecimento enantiosselectivo destes aniões.

Os estudos de associação entre **Me₄AC2T** e os isómeros geométricos fum²⁻ e male²⁻ revelaram que o recetor tem uma maior afinidade para fum²⁻ com uma constante de associação de 128 M⁻¹ do que para o male²⁻ com uma constante de associação de apenas de 28 M⁻¹. Este facto é indicativo que a disposição espacial dos grupos carboxilato imposta pela geometria *trans* da dupla ligação é mais favorável ao estabelecimento de ligações de hidrogénio com o recetor do que a geometria *cis* do male²⁻. Na verdade, a constante do male²⁻ é mais próxima da do anião suc²⁻ (45 M⁻¹) com o mesmo número de átomos de carbono mas com uma estrutura mais flexível.

As constantes de associação de **Me₄AC2A** e **Me₄AC2T** para os aniões inorgânicos Cl⁻, H₂PO₄⁻, SO₄²⁻ (Tabela 3.7, pág. 199) mostram que ambos os recetores têm afinidades baixas em CDCl₃ para estes aniões, com exceção da associação de **Me₄AC2T** para SO₄²⁻ com uma constante de 575 M⁻¹. Este valor parece indicar que a geometria tetraédrica do sulfato é compatível com a formação de várias ligações de hidrogénio N-H...O entre os seus átomos de oxigénio e os prótons dos grupos amida e do grupo indole de uma das unidades de L-triptofano. As *Job plots* efetuadas confirmaram que as entidades estudadas obedeciam a uma estequiometria recetor/anião de 1:1.